

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
CURSO DE ODONTOLOGIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

FRANCINE ARAUJO SELEME  
PAULA DAL MOLIN SEGATTO

AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA PERIODONTITE  
AGRESSIVA: ACHADOS RADIOGRÁFICOS DE UM ENSAIO  
RANDOMIZADO DE 12 MESES

PORTO ALEGRE, 2010

FRANCINE ARAUJO SELEME  
PAULA DAL MOLIN SEGATTO

AZITROMICINA NO TRATAMENTO DA PERIODONTITE  
AGRESSIVA: ACHADOS RADIOGRÁFICOS DE UM ENSAIO  
RANDOMIZADO DE 12 MESES

PROFESSOR ORIENTADOR: ALEX N. HAAS

TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE ODONTOLOGIA

PORTO ALEGRE, 2010

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Alex Haas pela orientação, pela dedicação e pelos ensinamentos durante toda vida acadêmica; à Professora Vânia Fontanella pela disponibilidade e fundamental apoio nessa pesquisa.

A toda equipe de periodontia da UFRGS pelas oportunidades oferecidas durante o curso.

Aos colegas e amigos, pelos momentos que passamos juntos, os quais jamais esqueceremos.

Aos nossos pais e familiares, pelo constante apoio em tudo o que fizemos e por nos orientarem e acompanharem durante toda nossa caminhada.

## RESUMO

Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em paralelo, controlado por placebo, teve como objetivo comparar os resultados radiográficos após raspagem e alisamento radiculares subgingivais (RASUB) com e sem o uso de azitromicina no tratamento da periodontite agressiva. Foram incluídos 17 indivíduos (13-26 anos) que receberam RASUB com azitromicina ou placebo. Os pacientes receberam manutenção a cada 3 meses ao longo de um ano. Radiografias padronizadas foram realizadas no início do estudo e após 12 meses. As radiografias foram processadas automaticamente e digitalizadas através de um scanner com definição padronizada, sendo as imagens avaliadas com Adobe Photoshop 7.0. Medidas lineares da altura óssea (AO=distância da base do defeito até junção amelocementária) foram obtidas por um examinador calibrado em pixels. Nesse mesmo programa foi realizada subtração radiográfica e calculou-se a média dos níveis de cinza em duas áreas de 80 pixels: uma área controle apicalmente ao defeito ósseo e uma área teste na porção mais coronal de ganho ósseo. Os resultados foram comparados entre os grupos através de modelos lineares considerando o agrupamento de dentes, sendo transformados para milímetros. Não foram observadas diferenças significativas na AO entre AZI e PLA no início do estudo ( $4,31\pm 0,38$  vs.  $3,61\pm 0,39$ ,  $p=0,21$ ). Após 12 meses, foram observados ganhos significativos na AO em ambos os grupos ( $0,66\pm 0,14$  vs.  $0,59\pm 0,11$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos na AO final ( $3,65\pm 0,29$  vs.  $3,03\pm 0,40$ ). Análises estratificadas para AO inicial não demonstraram diferenças entre os grupos. Pode-se concluir que RASUB com e sem o uso de azitromicina gerou ganhos significativos na AO em pacientes jovens com periodontite agressiva, não havendo benefício adicional com o uso do antibiótico.

**PALAVRAS-CHAVE:** periodontite agressiva, adolescentes/adulto-jovem, antibióticos sistêmicos, azitromicina, ensaio randomizado controlado, radiografias, subtração digital.

## **ABSTRACT**

This randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial aimed to compare the radiographic findings after scaling and root planing (SRP) with and without the use of azithromycin in the treatment of aggressive periodontitis. We included 17 individuals (13-26 years) who received SRP with azithromycin or placebo. Patients received maintenance every three months over a year. Standardized radiographs were taken at baseline and after 12 months. The radiographs were digitized and processed automatically by a scanner with a standardized definition, the images were evaluated with Adobe Photoshop 7.0. Linear measurements of bone height (distance BH = base of the defect until cementoenamel junction) were obtained in pixels, by an examiner calibrated. That same program was carried out subtraction and calculated the average gray level in two areas of 80 pixels: a control area apically to the bone defect and a test area in the coronal portion of bone gain. The results were compared between groups using linear models considering the group of teeth, being changed to millimeters. There were no significant differences at BH between AZI and PLA at baseline ( $4.31 \pm 0.38$  vs.  $3.61 \pm 0.39$ ,  $p = 0.21$ ). After 12 months, significant gains were observed in the BH in both groups ( $0.66 \pm 0.14$  vs.  $0.59 \pm 0.11$ ). There was no significant difference between groups in the AO final ( $3.65 \pm 0.29$  vs.  $3.03 \pm 0.40$ ). Analyses stratified for initial BH showed no differences between groups. It can be concluded that subgingival scaling and root planing with and without the use of Azithromycin significant gains in BH in young patients with aggressive periodontitis, with no additional benefit with antibiotic therapy.

**Key words:** aggressive periodontitis, adolescents/young-adults, systemic antibiotics, azithromycin, randomized controlled trial, radiography, digital subtraction

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>6</b>
<b>2. METODOLOGIA.....</b>	<b>9</b>
2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	9
2.2 COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA.....	9
2.3 TAMANHO DA AMOSTRA.....	9
2.4 ENTREVISTA.....	10
2.5 PROTOCOLO DE TRATAMENTO.....	10
<b>2.5.1 Fase Supragengival.....</b>	<b>10</b>
<b>2.5.2 Fase Subgengival.....</b>	<b>11</b>
2.6 COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	11
2.7 EXAME RADIOGRÁFICO.....	12
2.8 PROCESSAMENTO DIGITAL DAS RADIOGRAFIAS .....	12
2.9 MEDIDAS LINEARES.....	13
2.10 SUBTRAÇÃO RADIOGRÁFICA.....	13
2.11 TREINAMENTO E CALIBRAGEM DO EXAMINADOR.....	13
2.12 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	13
2.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	14
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
<b>4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>20</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As periodontites podem se manifestar de diferentes formas nos indivíduos. As formas mais comuns e prevalentes nas populações se apresentam com progressão lenta e destruição tecidual normalmente associada a fatores locais retentivos de placa e comportamentais como hábitos de higiene bucal e fumo, sendo chamadas de periodontites crônicas. Em contrapartida, a periodontite agressiva é uma forma de periodontite de rápida progressão que afeta um número reduzido de indivíduos nas populações, principalmente jovens (Armitage, 1999).

O termo Periodontite de Estabelecimento Precoce (PEP) foi utilizado por muito tempo, de 1989 a 1999, para descrever as formas agressivas de periodontite, compondo um grupo de doenças de destruição periodontal diferenciada que afetavam pacientes jovens (Armitage, 1999). Depois de discussões consideradas, foi recomendado que o termo PEP fosse descartado por ser muito restritivo e utilizar como critério de definição de doença a idade superior ou inferior a 35 anos. Isso se deveu ao fato de que se notou que as características dessa forma de periodontite podiam ocorrer em qualquer idade, e a doença não era restrita somente a indivíduos de até 35 anos (Lang, 1999). Assim, muitas formas destrutivas de periodontite, anteriormente consideradas como PEP, foram renomeadas utilizando o termo Periodontite Agressiva (PAg) (Armitage, 1999).

A Periodontite Agressiva é uma doença infecto-inflamatória que apresenta rápida perda de inserção e destruição óssea (Armitage, 1999). Embora o biofilme bacteriano seja o fator etiológico primário, a doença ocorre como resultado de interações entre patógenos específicos e a suscetibilidade do hospedeiro. Existe uma forte associação da doença com a bactéria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* - A.a. (Azoubel, 2008).

A principal forma de tratamento das periodontites consiste no debridamento mecânico da superfície radicular, através do procedimento de raspagem e alisamento radiculares subgingival (RASUB). Entretanto, existem relatos na literatura de que pacientes com Periodontite Agressiva podem não responder adequadamente a esta terapia, devido ao envolvimento do A.a. e a sua permanência no sítio periodontal após a raspagem (Herrera, 2002; Christersson, 1987).

Neste sentido, muitos autores têm recomendado o uso de antimicrobianos como coadjuvantes ao tratamento convencional (Van Winkelhoff, 2000). Quando indicados, os antibióticos devem ser considerados como um complemento ao debridamento

mecânico periodontal (Position Paper, 2004), podendo oferecer um efeito adicional nos níveis de inserção clínica e profundidade de sondagem, principalmente em bolsas periodontais profundas (Herrera, 2002).

Estudos de várias formas de periodontite têm avaliado antibióticos sistêmicos como um complemento a RASUB. Isto está de acordo com as boas práticas médicas, as quais determinam que a carga bacteriana deve ser reduzida, tanto quanto possível, antes da administração da antibioticoterapia (Position Paper, 2004).

Com o reconhecimento de uma possível associação bacteriana específica do A.a. com as PAg, agravada por deficiências imunológicas e fatores genéticos predisponentes, o uso de antibióticos sistêmicos tem surgido como um possível coadjuvante no tratamento destas periodontites. Entretanto, a literatura não é consistente quanto ao real benefício do uso generalizado de antibióticos sistêmicos no tratamento das PAg. De maneira geral, existem benefícios clínicos estatisticamente significantes, mas com relevância clínica de difícil interpretação e aplicação. Assim sendo, pode-se considerar ainda a RASUB como o tratamento de primeira escolha para as PAg (Haas, A. N., Rösing, C. K., Oppermann, R. V., 2007).

Os resultados da terapia periodontal podem ser avaliados através de imagens radiográficas dos níveis de inserção óssea. Muitos estudos utilizam medidas radiográficas lineares para quantificar as mudanças que ocorrem no osso alveolar após o tratamento periodontal. Porém, as medidas lineares podem subestimar as diferenças na densidade óssea e, portanto, não serem confiáveis (Hwang, 2008)). Para tentar quantificar o ganho ósseo, também se tem utilizado a subtração radiográfica que é uma técnica que facilita a visualização qualitativa e quantitativa de alterações na densidade óssea utilizando programas de manejo de imagens específicos (Hwang, 2008).

A subtração radiográfica é uma técnica que permite a visualização e quantificação de alterações muito pequenas no conteúdo mineral ósseo. Através desta técnica, o nível de cinza de cada pixel das duas imagens radiográficas digitalizadas e, todas as estruturas que não sofreram alterações entre as radiografias comparadas desaparecem, tornando-se mais fácil a visualização das estruturas que sofreram modificações. Essa técnica possibilita um aumento da acurácia diagnóstica na detecção de mudanças ósseas sutis (Cury, 2005).

Tendo em vista a necessidade de mais estudos na literatura para avaliar o efeito adicional do uso de antibióticos sistêmicos coadjuvantes no tratamento da periodontite agressiva e da escassez de estudos que utilizam desfechos radiográficos, o presente



estudo tem como objetivo comparar os desfechos radiográficos após 12 meses do tratamento da periodontite agressiva em indivíduos jovens que receberam RASUB com e sem azitromicina.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo se caracteriza por ser uma análise secundária de um estudo previamente conduzido pelo grupo de periodontia da FO-UFRGS. O estudo conduzido foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com um desenho em paralelo que incluiu pacientes jovens com periodontite agressiva. O estudo já foi previamente aprovado pela Comissão de Pesquisa e pelo Comitê de Ética da FO-UFRGS.

### 2.2 COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA

Os participantes deste estudo foram indivíduos saudáveis, entre 14-25 anos de idade, de ambos os sexos. Estes apresentavam diagnóstico de periodontite agressiva de acordo com os critérios da Academia Americana de Periodontia (Armitage, 1999), com profundidade de sondagem de 4mm ou mais e perda de inserção clínica de 4mm ou mais em, pelo menos, dois primeiros molares e/ou incisivos permanentes.

Os indivíduos não deveriam ter feito uso de antibióticos e não terem sido submetidos a tratamento periodontal nos três últimos meses. Pacientes alérgicos a azitromicina, eritromicina, ou a outro macrolídeo, assim como usuários de antiácidos contendo alumínio ou magnésio, foram excluídos do estudo.

Indivíduos que apresentassem qualquer condição que necessitasse profilaxia antimicrobiana para serem manipulados foram excluídos. Também foram excluídos do estudo: indivíduos que possuíssem doenças sistêmicas que alterassem o padrão da doença periodontal, como diabetes, desordens de leucócitos, síndromes geneticamente transmitidas e infecção por HIV; pacientes com infecções nosocomiais adquiridas e requerendo hospitalização; pacientes grávidas e lactentes.

### 2.3 TAMANHO DA AMOSTRA

Foi realizado cálculo amostral tendo como base os dados dos estudos de PALMER *et al.* (1996) e TINOCO *et al.* (1998), considerando-se uma diferença

esperada nos níveis de inserção clínica de 2mm, e admitindo-se erros beta de 20% e alfa de 5% (ALTMAN, 1991). Foi estimado que, para a realização do estudo clínico, seriam necessários 12 indivíduos por grupo. A presente análise secundária inclui um total de 17 pacientes para os quais foi possível realizar exames radiográficos ao longo do período experimental.

## 2.4 ENTREVISTA

Os participantes responderam a perguntas referentes a seus hábitos (fumo e higiene bucal), situação de saúde sistêmica (doenças cardiovasculares, diabetes, alergias) e uso de medicamentos. Foram obtidos, também, dados demográficos, como data de nascimento, idade, sexo e raça, mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos indivíduos no baseline

Variáveis	Azitromicina (n=9)	Placebo (n=8)	p
Idade (média±DP)	22.9±2.57	19.6±3.81	0.06*
Gênero (n/%)			
Masculino	4 (44.4%)	2 (25%)	
Feminino	5 (55.6%)	6 (75%)	0.62**
Fumantes (n/%)			
Sim	3 (33.3%)	2 (25%)	
Não	6 (66.6%)	6 (75%)	1.0**
PS (média±DP) <sup>#</sup>	6.71±0.81	6.37±1.29	0.52*
NIC (média±DP) <sup>#</sup>	5.97±0.78	5.26±0.85	0.09*
SS (média±DP) <sup>#</sup>	57.94±20.45	66.75±13.06	0.29*

<sup>#</sup>Estimativas calculadas considerando sítios com baseline PPD ≥4mm;

\*Teste T para amostras independentes; \*\*Teste de Fisher

## 2.5 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

### 2.5.1 Fase Supragengival

Inicialmente, o caso foi apresentado aos pacientes com informações sobre a etiopatogenia das doenças periodontais, focando a importância do controle de placa para

o sucesso do tratamento. Todos os fatores retentivos de placa foram removidos em uma única sessão. Lesões cáries foram restauradas com material provisório, restos radiculares foram extraídos, e restaurações mal adaptadas foram ajustadas. Cálculo supragengival foi removido com curetas periodontais, seguindo-se de deplacagem e polimento profissional com taças de borracha e fio dental. Na mesma sessão, os participantes receberam instrução de higiene oral personalizada com escova multicerdas, dentífrico e fio dental e/ou escova interdental. Uma semana depois, foi realizado reforço na instrução de higiene oral de acordo com necessidades individuais.

### **2.5.2 Fase subgengival**

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

Consultas de manutenção foram realizadas em intervalos de três semanas nos primeiros três meses após o término do tratamento, uma vez por mês até um período de seis meses e uma vez a cada três meses nos últimos seis meses do estudo.

## **2.6 COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS**

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

O grupo teste recebeu azitromicina 500mg em dose única diária (24/24 horas), durante três dias consecutivos. O grupo controle recebeu medicação placebo, fornecido pelo fabricante, de acordo com a mesma posologia. O uso da medicação iniciou-se no primeiro dia de raspagem subgengival, na presença do operador. Os procedimentos de RASUB foram iniciados 14 dias após a primeira consulta da fase supragengival, sendo realizados em quantas sessões fossem necessárias, não excedendo duas semanas. Com o objetivo de obter cooperação com o uso da medicação, os participantes foram

lembrados por telefone de tomarem as doses seguintes. Os pacientes foram orientados a interromper imediatamente o uso da medicação e entrar em contato com o pesquisador responsável, caso houvesse algum sinal de alergia. Também foram orientados a relatar qualquer efeito adverso percebido durante os 30 dias seguidos do uso da medicação. Tanto os pacientes, quanto o operador, não sabiam qual medicação (azitromicina ou placebo) estava sendo administrada.

## 2.7 EXAME RADIOGRÁFICO

Foram realizadas quatro radiografias padronizadas de dentes posteriores superiores e inferiores em todos os indivíduos no início do estudo e após 12 meses do término do tratamento. Foram utilizados filmes radiográficos Insight #2 (Kodak, São Paulo, SP, Brasil) e aparelho de raios X Spectro 70X (Dabi Atlante, Ribeirão Preto, SP, Brasil), operando em 70 kVp, 8 mA, e tempo de exposição de 0,6 s. As radiografias foram processadas automaticamente e ao mesmo tempo para cada período experimental (início e 12 meses após o término do tratamento).

Para realizar os exames radiográficos foi utilizado o sistema PerioSmart®. Este sistema é composto por um sobre-cilindro e um posicionador intrabucal. No sobre-cilindro existem duas canaletas contra-laterais por onde desliza a haste longa do posicionador. Os posicionadores encaixam-se nestas canaletas até que uma haste perpendicular determine a posição final, de tal forma a garantir estabilidade horizontal e vertical em relação ao cilindro localizador. Impressões em acrílico auto-polimerizável foram confeccionadas incluindo 3 dentes da região alvo a ser radiografada. Assim, obtém-se um posicionador para cada região a ser radiografada. Os posicionadores desse sistema permitem apenas tomadas das regiões posteriores das arcadas dentárias.

## 2.8 PROCESSAMENTO DIGITAL DAS RADIOGRAFIAS

As radiografias foram digitalizadas em scanner (Epson Perfection 2450, Epson, Long Beach, California, USA) com 400 dpi – 8 bits, a fim de possibilitar visualização da imagem em maior tamanho no monitor sem a utilização de zoom. A análise das radiografias foi realizada a fim de obter medidas das alterações lineares e de subtração radiográfica de ganho ósseo nos grupos teste e controle. Para a realização das medidas radiográficas, o examinador não sabia o grupo a qual pertencem os pacientes.

## 2.9 MEDIDAS LINEARES

Foram realizadas medidas lineares por um examinador calibrado com o Programa Adobe Photoshop 7.0 (Adobe Systems Inc, São Jose, California, USA). As medidas tiveram como referência a junção amelocementária (JAC), e a partir desta mediu-se o tamanho do defeito ósseo (da JAC até a região mais radiopaca localizada apicalmente), nas radiografias no tempo 1 (antes do tratamento) e no tempo 2 (12 meses após o tratamento). Para a realização das medidas lineares, todas as radiografias tiveram a JAC alinhada para cada dente. As medidas foram dadas em Pixels e após transformadas em milímetros.

## 2.10 SUBTRAÇÃO RADIOGRÁFICA

A subtração radiográfica também foi realizada com o Programa Adobe Photoshop 7.0 (Adobe Systems Inc, São Jose, California, USA). Utilizaram-se as radiografias do tempo 1 sobrepostas às radiografias do tempo 2. Cada par de radiografias foi alinhado e, após a melhor sobreposição entre elas, realizou-se a subtração. Esta etapa foi realizada para cada dente avaliado. Em seguida, calculou-se a média dos níveis de cinza pelo programa em duas áreas de 80 pixels: uma área controle apicalmente ao defeito ósseo e uma área teste na porção mais coronal de ganho ósseo.

## 2.11 TREINAMENTO E CALIBRAGEM DO EXAMINADOR

Um único examinador realizou as avaliações radiográficas. Este foi treinado e calibrado para realizar as mensurações lineares e de subtração nas radiografias.

As medidas lineares foram realizadas em 42 pares de radiografias com um período de 7 dias entre cada mensuração. O coeficiente de correlação intra-classe alcançado foi 0,99.

## 2.12 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este protocolo de pesquisa foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, estando de

acordo com a resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa, tendo sido aprovado.

Antes de terem sido convidados a participar do estudo, os indivíduos foram informados dos objetivos, riscos e benefícios do estudo, e leram e assinaram o consentimento informado.

### 2.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada usando SPSS para Macintosh (SPSS 16 para Macintosh, Chicago, Illinois, EUA). No presente estudo, o indivíduo foi considerado a unidade para análise.

As médias das medidas lineares foram calculadas para cada indivíduo. Para minimizar a diluição dos dados, as médias das medidas lineares também foram obtidas para cada indivíduo considerando apenas sítios com nível ósseo inicial  $\geq 3$ mm. Além disso, a porcentagem de sítios com algum ganho ou ganho  $\geq 1$ mm e  $\geq 2$ mm em nível ósseo foi calculada. Os níveis ósseos lineares foram transformados de pixels para milímetros.

Os achados obtidos com a subtração radiográfica foram expressos em níveis de cinza. As médias das diferenças de tons de cinza observados nas áreas teste e controle foram calculadas para cada indivíduo. Os sítios que mostraram níveis de cinza acima de 128 após a subtração foram considerados com ganho de densidade. Além disso, em cada área controle, um desvio-padrão foi somado aos níveis de cinza para determinar um limite superior de variabilidade nas áreas sem alteração óssea.

Níveis ósseos lineares e níveis de cinza foram comparados entre os grupos usando teste t para amostras independentes. Mudanças intra-grupos foram comparadas com t teste para amostras dependentes. Análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para comparar as mudanças ósseas lineares entre os grupos ajustando-se para os valores iniciais. O nível de significância foi estabelecido em 5%. Médias, desvios-padrão e erros-padrão foram reportados.

### 3 RESULTADOS

Os níveis ósseos lineares iniciais foram maiores no grupo da azitromicina comparados com o placebo. Entretanto, não foram apresentadas diferenças significativas entre os grupos (Tabela 2). As comparações intra-grupos revelaram que os tratamentos com azitromicina e placebo forneceram ganhos estatisticamente significativos em altura óssea linear do início até 12 meses após o término do tratamento. Após 12 meses, os indivíduos tratados com azitromicina e placebo demonstraram média de altura óssea linear de 3,05mm e 2,48mm, respectivamente, sem diferença significativa entre eles.

Achados similares foram observados quando apenas sítios com níveis ósseos lineares iniciais  $\geq 3$ mm foram considerados para análise (Tabela 3). A administração sistêmica de azitromicina e placebo, juntamente com RASUB, resultaram em significativos ganhos em altura óssea linear, sem diferença significativa entre os dois grupos após 12 meses de acompanhamento. Além disso, não houve diferença significativa entre os dois tratamentos em relação a porcentagem de sítios por indivíduo que demonstraram ganho de altura óssea linear (Figura 1).

Tabela 2. Altura óssea linear, em milímetros (média $\pm$ DP), no início e 12 meses após RASUB, com azitromicina e placebo.

	Início	12 meses	p**
Azitromicina	3.60 $\pm$ 0.98	3.05 $\pm$ 0.83	<0.001
Placebo	2.90 $\pm$ 0.96	2.48 $\pm$ 0.87	<0.001
p*	0.16	0.19	

\*Comparação inter-grupos, teste t para amostras independentes

\*\*Comparação intra-grupos, teste t para amostras dependentes



Tabela 3. Altura óssea linear, em milímetros (média±EP), no início e 12 meses após RASUB, com azitromicina e placebo, considerando sítios com altura óssea inicial  $\geq 3$ mm.

	Início	12 meses	p**
Azitromicina	4.63±0.67	3.90±0.62	<0.001
Placebo	4.29±0.70	3.66±0.86	<0.001
p*	0.34	0.51	

\*Comparação inter-grupos, teste t para amostras independentes

\*\*Comparação intra-grupos, teste t para amostras dependentes

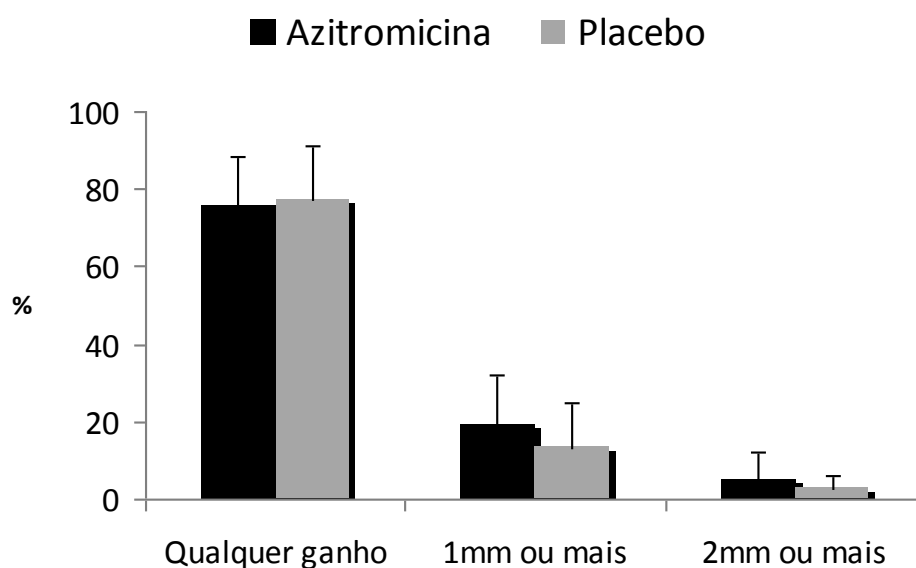


Figura 1. Porcentagem de sítios por indivíduo demonstrando diferentes ganhos de altura óssea linear (sem diferença significativa entre os grupos).

A Tabela 4 mostra as mudanças ajustadas e não ajustadas nos níveis ósseos lineares do início até 12 meses após o término do tratamento periodontal para os dois grupos considerando todos os sítios e sítios com altura óssea inicial  $\geq 3$ mm. Quando todos os sítios foram considerados, nenhuma diferença significativa foi observada entre os tratamentos com azitromicina e placebo, ambos resultando em mudanças de 0,55mm e 0,42mm, respectivamente. Nos dois grupos, as mudanças aumentaram em sítios com altura óssea inicial  $\geq 3$ mm (0,73mm e 0,64mm, respectivamente), mas também sem diferença significativa entre eles. As diferenças entre alterações observadas nos grupos azitromicina e placebo ( $\Delta$ ) diminuíram para 0,02mm e 0,06mm para todos os sítios e

para sítios  $\geq 3$ mm após ajustes para níveis ósseos iniciais, mantendo sem significância ( $p=0.87$  e  $p=0.54$ , respectivamente).

Tabela 4. Mudanças (média $\pm$ EP) em altura óssea linear no início e 12 meses após RASUB, com azitromicina e placebo, considerando todos os sítios e sítios com altura óssea inicial  $\geq 3$ mm.

	Não ajustadas*		Ajustadas**	
	Todos os sítios	Sítios $\geq 3$ mm	Todos os sítios	Sítios $\geq 3$ mm
Azitromicina	0.55 $\pm$ 0.10	0.73 $\pm$ 0.13	0.50 $\pm$ 0.08	0.72 $\pm$ 0.14
Placebo	0.42 $\pm$ 0.07	0.64 $\pm$ 0.17	0.48 $\pm$ 0.08	0.66 $\pm$ 0.16
$\Delta$	0.13	0.09	0.02	0.06
p	0.33	0.65	0.87	0.54

\*Teste t para amostras independentes.

\*\*ANOVA ajustado para nível ósseo linear inicial.

Não houve diferença significativa entre os grupos azitromicina e placebo em relação aos níveis de cinza nas áreas teste e controle (Tabela 5). A diferença média entre os tons de cinza nas áreas teste e controle foi 11,23 e 12,17 para os dois grupos, sem diferença significativa. Os ganhos de densidade óssea acima de 128 observados em ambos os grupos foram 9.73 $\pm$ 8.5 e 5.43 $\pm$ 8.2. Além disso, 72.4 $\pm$ 29.1% e 69.4 $\pm$ 26.5% dos sítios nos grupos azitromicina e placebo, respectivamente, mostraram níveis de cinza acima de 128 pontos ( $p=0.82$ ; t test). Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação a porcentagem de áreas teste com tons de cinza acima do limite de variabilidade das áreas controle (6.13 $\pm$ 2.75% e 7.16 $\pm$ 4.50% para grupos azitromicina e placebo, respectivamente;  $p=0.60$ ).

Tabela 5. Tons de cinza para áreas teste e controle após RASUB com azitromicina e placebo.

	Áreas controle	Áreas teste	Diferença
Azitromicina	126.50 $\pm$ 7.30	137.73 $\pm$ 8.50	11.23 $\pm$ 2.71
Placebo	121.26 $\pm$ 8.93	133.43 $\pm$ 8.17	12.17 $\pm$ 5.11
p*	0.20	0.31	0.64

\*Teste t para amostras independentes.

## 4 DISCUSSÃO

Este ensaio controlado randomizado de 12 meses de acompanhamento demonstrou não haver diferenças significativas na resposta ao tratamento não-cirúrgico com e sem azitromicina de indivíduos jovens com periodontite agressiva. A análise radiográfica foi realizada através de subtração digital e de medidas lineares de altura óssea. Por outro lado, os dois tratamentos propiciaram aumento significativo do nível ósseo.

O presente estudo se caracteriza por uma análise secundária de um estudo previamente conduzido pelo grupo de periodontia da FO-UFRGS. Na análise primária, ambos os grupos mostraram redução significativa na profundidade de sondagem, porém o grupo teste apresentou redução significativamente maior do que o controle em bolsas profundas. Em relação ao ganho de inserção clínica não foi encontrada diferença entre os grupos. Pode-se relacionar o ganho de inserção clínica com o ganho de níveis ósseos radiográficos, o que mostra uma equivalência dos resultados da análise primária com o presente estudo.

Apesar da existência de um número expressivo de ensaios randomizados comparando o uso de antibióticos no tratamento da periodontite agressiva, observa-se uma escassez de avaliações radiográficas dos desfechos destes estudos. Dois estudos previamente publicados na literatura conduziram avaliações radiográficas semelhantes as do presente estudo. Tinoco et al (1998) avaliou os efeitos clínicos e microbiológicos da combinação de amoxicilina e metronidazol e tratamento mecânico de indivíduos com periodontite agressiva. Foram avaliadas as mudanças na crista alveolar após o tratamento através de subtração radiográfica digital. O estudo mostrou que ambos os tratamentos resultaram em benefícios significativos. Porém, a análise radiográfica indicou melhores resultados em relação ao ganho de osso alveolar no grupo teste quando comparado ao grupo controle. Esses resultados divergem dos encontrados neste estudo.

O estudo de Saxén e Asikainen (1993) demonstrou a eficácia do uso de metronidazol em relação à diminuição da quantidade de A.a., em associação ao tratamento da periodontite agressiva através de RASUB, comparando aos grupos que utilizaram tetraciclina e nenhum medicamento. A análise radiográfica, na qual a altura óssea foi medida em milímetros nas radiografias, mostrou que houve formação óssea

após o tratamento nos três grupos. Esses achados estão de acordo aos resultados encontrados no presente estudo.

O presente estudo apresenta limitações em relação às análises radiográficas através de medidas lineares. As medidas lineares podem subestimar os ganhos e perdas ósseas, não sendo totalmente confiáveis. A subtração radiográfica, pelo contrário, é um método mais objetivo, pois realiza uma análise qualitativa dos ganhos e perdas ósseas, gerando resultados mais seguros (Hwang, 2008).

A subtração radiográfica tem sido utilizada para avaliar a progressão da periodontite, a eficácia de novos tratamentos periodontais, a mudança óssea peri-implantar, para avaliar a progressão ou remineralização de cáries, entre outras possíveis aplicações. Entretanto, é necessário um computador com um programa específico, além de equipamento para digitalização das radiografias (Cury, 2005).

Este estudo destaca-se pela utilização desta técnica. Para o melhor do nosso conhecimento, apenas o estudo de Tinoco et al utilizou esta técnica na literatura. Ademais, cuidados metodológicos importantes tais como calibragem, cegamento e controle de vieses foram levados em consideração na condução deste estudo.

Como limitações, pode-se mencionar o tamanho de amostra reduzido. Por tratar-se de uma análise secundária de um ensaio controlado randomizado onde os desfechos clínicos eram o objetivo primário, uma perda de indivíduos era esperada. Além disso, os achados do presente estudo referem-se somente a dentes posteriores, devido à característica do posicionador radiográfico utilizado que possibilita padronização das tomadas somente para esta região.

Pode-se concluir que o uso da azitromicina não gera benefícios adicionais quando comparada ao grupo placebo em termos de ganhos ósseos radiográficos no tratamento de indivíduos jovens com periodontite agressiva.

## REFERÊNCIAS

1. HERRERA, D. et al. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. **J Clin Periodontol.**, 2002;29 Suppl 3:136-59; discussion 160-2.
2. VAN WINKELHOFF, A. J.; RAMS, T. M.; SLOTS, J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. **Periodontology**, 2000, Vol 10, 1996, 45-78.
3. ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann. Periodontol.**, v.4, p.1-6, 1999.
4. AZOUBEL, M. C. et al. Adjunctive benefits of systemic etoricoxib in non-surgical treatment of aggressive periodontitis: short-term evaluation. **J Periodontol.** 2008 Sep;79(9):1719-25.
5. HWANG, Y. J. et al. Effect of Scaling and Root Planing on Alveolar Bone as Measured by Subtraction Radiography **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 9, p. 1663-1669, 2008.
6. LANG, N. et al. Consensus report: Aggressive Periodontitis. **Annals of Periodontology** December 1999, Vol. 4, No. 1, Pages 53-53.
7. RÖSING, C. K. et al. Clinical and Radiographic Effects of Enamel Matrix Derivative in the Treatment of Intrabony Periodontal Defects: A 12-Month Longitudinal Placebo-Controlled Clinical Trial in Adult Periodontitis Patients. **J Clin Periodontol** 2008; 35: 696–704.
8. HAAS, A. N.; RÖSING, C. K.; OPPERMANN, R. V. Antibióticos Sistêmicos como Adjuvantes no Tratamento das Periodontites Agressivas: uma Revisão de Literatura. **Revista da ABO Nacional**, 2007.
9. CURY, P. R. Detecção de alterações ósseas utilizando um programa de subtração radiográfica: estudo *in vitro*. **RPG Rev Pós Grad** 2005;12(2):242-7

10. *Position Paper. Systemic Antibiotics in Periodontics. Journal of Periodontology* November 2004, Vol. 75, No. 11, Pages 1553-1565

11. CHRISTERSSON, L. A. et al. Tissue localization of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontitis (I). Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. **J. Periodontol.**, v.58, p.529-39, 1987.

12. Haas AN, Castro GD, Souza DM, Fontanella V, Opperman RV, Rösing CK. Geometric reproducibility of a method for standardized radiographs. *Rev Odontol UNESP*. 2005; 34(4): 155-59.

13. TINOCO, E. et al. Clinical and Microbiologic Effects of Adjunctive Antibiotics in Treatment of Localized Juvenile Periodontitis. A Controlled Clinical Trial. *J. Periodontol.*, Chicago, v.69, p. 1355-1363, 1998

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