



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**  
**CAMPUS I**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE- CCBS**  
**CURSO DE ODONTOLOGIA**

**JOSÉ DE ALENCAR FERNANDES NETO**

**USO DA AZITROMICINA COMO TRATAMENTO COADJUVANTE DA**  
**PERIODONTITE AGRESSIVA - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CAMPINA GRANDE/PB**  
**2015**

**JOSÉ DE ALENCAR FERNANDES NETO**

**USO DA AZITROMICINA COMO TRATAMENTO COADJUVANTE DA  
PERIODONTITE AGRESSIVA - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Departamento do Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Renata de Souza Coelho Soares.

**CAMPINA GRANDE/PB  
2015**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

F363u Fernandes Neto, José de Alencar.

Uso da Azitromicina como tratamento coadjuvante da periodontite agressiva [manuscrito] : uma revisão sistemática / José de Alencar Fernandes Neto. - 2015.

24 p. : il.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2015.

"Orientação: Profa. Dra. Renata de Souza Coelho Soares, Departamento de Odontologia".

1. Periodontite. 2. Azitromicina. 3. Antibióticos. 4. Terapia medicamentosa. I. Título.

21. ed. CDD 617.645

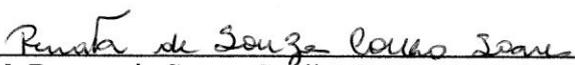
JOSÉ DE ALENCAR FERNANDES NETO

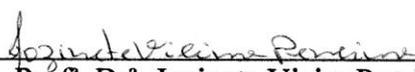
USO DA AZITROMICINA COMO TRATAMENTO COADJUVANTE DA  
PERIODONTITE AGRESSIVA - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado ao Departamento do Curso de  
Graduação em Odontologia da Universidade  
Estadual da Paraíba - UEPB, como requisito  
para a obtenção do título de Bacharel em  
Odontologia.

Aprovada em: 18/06/2015.

BANCA EXAMINADORA

  
Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Renata de Souza Coelho Soares (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Jozinete Vieira Pereira  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof. Dr. Carlos Frederico de Moraes Sarmento  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

*“Tudo posso naquele que me fortalece”*

*Filipenses 4, 13*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por ter sido sempre o meu mestre, meu refúgio, proteção e fortaleza.

Aos meus pais, José de Alencar Fernandes Filho e Diana de Jesus Falcão Alencar por todo amor, esforço, zelo e confiança. Por terem sempre acreditado em mim, me educando e apoiando da melhor forma possível.

As minhas queridas irmãs, Fernanda de Alencar Falcão Nunes e Renata de Alencar Falcão, por serem as melhores irmãs que eu poderia ter.

Aos meus cunhados Edílberto Nunes Pereira Filho e Vitor Vinícius Oliveira Silva, por me acolherem como um verdadeiro irmão.

Aos meus familiares e parentes, pelos incentivos e bons conselhos.

Aos meus queridos e verdadeiros amigos que sempre cuidaram de mim, principalmente nas horas em que eu mais precisei.

Ao Professor Carlos Frederico de Moraes Sarmiento, por todo o ensinamento, paciência e dedicação durante a graduação e ao longo deste trabalho. Agradeço imensamente pelos bons conselhos e a constante atenção.

À Professora Renata de Souza Coelho Soares, por toda a ajuda, disponibilidade e apoio. Um grande ser humano e uma excelente profissional e professora.

À Professora Mônica Oliveira da Silva Simões, por ter sido a primeira a acreditar em mim.

À professora Francineide Guimarães Carneiro, por todos os conselhos, cuidado e apoio.

A minha querida dupla Larissa Rodrigues pelos inúmeros momentos de apoio e palavras de incentivo.

A minha colega de turma e amiga Rayane Souza Santos, por toda ajuda durante a realização deste artigo.

A todos os professores do curso de Odontologia da UEPB, por todo ensinamento e experiência passados ao longo desses cinco anos de graduação.

Aos colegas de classe pelos momentos de amizade, apoio e alegria, em especial Andrea Teles, Bruno Freire, Niebla Bezerra, Ingrid Thays Melo, Thiago Santos, Rayssa Maia, Rafael Mendonça, Renan Freire, Cibele Aleixo e Ariana Fernandes.

# USO DA AZITROMICINA COMO TRATAMENTO COADJUVANTE DA PERIODONTITE AGRESSIVA - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

José de Alencar Fernandes Neto\*

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar através de uma revisão sistemática, se a evidência científica disponível atualmente suporta o uso da azitromicina como tratamento coadjuvante da periodontite agressiva. A pergunta condutora construída foi “A eficácia clínica da azitromicina sistêmica como um tratamento coadjuvante à RAR é maior do que da RAR isolada ou em combinação com outro antibiótico sistêmico, em termos de redução de Profundidade de Sondagem (PS), ganho no Nível de Inserção Clínica (NIC), e redução de Sangramento à Sondagem (SS) para pacientes com periodontite agressiva?”. As buscas dos artigos foram realizadas entre dezembro e março de 2015, nas bases: CENTRAL, SCIELO, BBO, LILACS e PubMed, incluindo estudos publicados até março de 2015, sem restrição de idiomas. Dois avaliadores independentes e previamente calibrados realizaram a busca e seleção dos artigos, a extração de dados e a avaliação da qualidade metodológica de cada estudo, baseada na Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados. Um total de 2.008 artigos foi levantado inicialmente e passaram por um rastreamento baseado em seus títulos, resumos e leitura completa. Com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, apenas 03 artigos atingiram a fase final. Os estudos relataram melhora em parâmetros clínicos periodontais com o uso da azitromicina, mas em um não houve diferença estatisticamente significativa em relação a terapia convencional. Adicionalmente, todos os três estudos apresentaram um risco incerto para viés. A evidência científica atual não é suficientemente forte para suportar a utilização da azitromicina como terapia coadjuvante no tratamento da periodontite agressiva.

**Palavras-Chave:** Periodontite. Azitromicina. Antibióticos. Terapia medicamentosa.

## 1 INTRODUÇÃO

A periodontite é caracterizada por uma inflamação hiperreativa contra uma carga bacteriana no sulco gengival que leva a uma destruição irreversível de tecido caracterizado pela destruição de colágeno, perda óssea alveolar e, conseqüentemente, migração apical do epitélio juncional (BARROS et al, 2014).

A doença pode se manifestar com apresentações clínicas diferentes e hoje várias linhas de evidências sustentam a existência de formas verdadeiramente diferentes de periodontite. A Classificação das Condições e Doenças Periodontais, desenvolvida em 1999 no Workshop

---

\* Aluno de Graduação em Odontologia na Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.  
E-mail: jneto411@hotmail.com

Internacional para Classificação de Doenças Periodontais, utilizada atualmente, classificou as formas de periodontite em quatro tipos diferentes: crônica, agressiva, necrosante e como manifestação de doenças sistêmicas (ARMITAGE, 1999; BARBOSA, SOUZA, RIBEIRO, 2012).

A periodontite agressiva é caracterizada pela rápida perda de inserção periodontal e destruição óssea, que não condizem com a quantidade de acúmulo de placa existente. Acomete indivíduos geralmente saudáveis sistemicamente, de diferentes idades, com tendência à agregação familiar. Diversos microrganismos estão envolvidos na sua etiologia, no entanto, o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* apresenta-se como uma bactéria bastante característica devido sua patogenicidade. O microorganismo apresenta uma variedade de fatores de virulência responsáveis por facilitar a colonização, invasão e destruição dos tecidos periodontais. Além disso, interfere no mecanismo de defesa do hospedeiro, através da produção de leucotoxinas capazes de destruir especificamente neutrófilos polimorfonucleares e monócitos humanos (BARBOSA; SOUZA; RIBEIRO, 2012; SOUZA et al, 2008).

Estudos demonstraram que diferentemente da periodontite crônica, casos de periodontite agressiva não respondem satisfatoriamente apenas a terapia convencional de raspagem e alisamento radicular (RAR) havendo recidiva e/ou progressão de perda de inserção. Numa tentativa de conseguir um tratamento mais eficaz, o tratamento da periodontite agressiva geralmente tem envolvido a administração de antibioticoterapia sistêmica coadjuvante a terapia mecânica convencional (ANDRADE, 2013; SAUER et al, 2010).

O antibiótico sistêmico no controle da doença periodontal tem o objetivo de suprimir ou eliminar patógenos específicos do biofilme subgingival, atingindo também áreas e outros nichos microbiológicos (alojamento para os periodontopatógenos) que são relativamente inacessíveis à RAR, como as mucosas, tonsilas, dorso da língua, furcas, palato e túbulos dentinários (ANDRADE, 2013; BISCARDE et al, 2010; MATTOS, 2011).

Dentre os antibióticos utilizados na terapêutica da P.A. estão a combinação da amoxicilina com o metronidazol, *ciprofloxacino*, clindamicina, tetraciclina e a azitromicina. Destes, o regime mais popular utilizado na atualidade parece ser a combinação amoxicilina+metronidazol. A associação do metronidazol com amoxicilina mostra efeito sinérgico contra periodontopatógenos e tem se mostrado como uma terapia adjunta efetiva na eliminação do *A. actinomycetemcomitans* (BISCARDE et al, 2010; CIRIACO; BUENDÍA, 2014).

Apesar dos estudos demonstrando benefícios adicionais desta associação quando comparado àqueles oferecidos apenas pela terapia mecânica associada ou não a outros antibióticos, os resultados em muitos casos ainda não são satisfatórios. É possível que isto se

deva ao fato que a eficácia de um antibiótico depende tanto de fatores relacionados ao paciente quanto daqueles relacionados à doença. A busca por melhores resultados, portanto, tem motivado a procura por regimes antibióticos mais eficazes (CIRIACO; BUENDÍA, 2014).

Mais recentemente estudos tem sido conduzidos utilizando a azitromicina como tratamento coadjuvante das periodontites. A droga possui curto período de administração e baixa incidência de efeitos adversos, atingindo concentrações no fluido gengival acima da concentração inibitória mínima para patógenos putativos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*. Diferentemente de outros macrolídeos e tetraciclina, a azitromicina é capaz de infiltrar eficientemente a barreira imposta pelo biofilme, permitindo maior atividade antimicrobiana (OLIVEIRA et al, 2012; SAUER et al, 2010).

A eficácia do uso da azitromicina coadjuvante à RAR na P.A. tem gerado controvérsias na literatura científica, onde estudos clínicos têm apontado resultados e conclusões divergentes. Haas et al (2008) e Moreno (2005) observaram que o uso do medicamento, coadjuvante à RAR, levou a diminuição da profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e a uma melhora da saúde periodontal. Já estudo realizado por Emingil et al (2012), observou que o uso coadjuvante da azitromicina não trouxe benefício adicional ao longo do tratamento comparado ao grupo placebo.

O objetivo deste estudo foi avaliar através de uma revisão sistemática, se a evidência científica disponível atualmente suporta o uso da azitromicina como tratamento coadjuvante da periodontite agressiva.

## **2 MÉTODOS**

### **2.1 Pergunta Condutora**

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com a Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011) e a “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis: The PRISMA Statement*” (MOHER et al, 2009). Portanto, a seguinte pergunta foi desenvolvida baseando-se no princípio “*PICO*”: “*Population/Patient*” (População/Paciente), “*Intervention*” (Intervenção), “*Comparison*” (Comparação), e “*Outcome*” (Resultado) (HUANG; LIN; DEMNER-FUSHMAN, 2006; VAN LOVEREN; AARTMAN, 2007;): A eficácia clínica da azitromicina sistêmica como um tratamento coadjuvante à RAR é maior do que da RAR isolada ou em combinação com outro antibiótico sistêmico, em termos de

redução de Profundidade de Sondagem (PS), ganho no Nível de Inserção Clínica (NIC), e redução de Sangramento à Sondagem (SS) para pacientes com periodontite agressiva?

## 2.2 Estratégia de pesquisa

As buscas dos artigos, realizadas entre dezembro de março de 2015, foram realizadas nas seguintes bases: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Bridge Base Online* (BBO), *Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences* (LILACS) e PubMed, incluindo estudos publicados até março de 2015, sem restrição de idioma e país de estudo. As palavras-chave utilizadas na pesquisa e estratégias de busca estão dispostas na tabela 1.

**Tabela 1** – Palavras-chave utilizadas e estratégias de busca.

Busca 1: “ <i>Aggressive Periodontitis</i> ”	Busca 4: “ <i>Systemic Antibiotics</i> ” AND “ <i>Aggressive Periodontitis</i> ” AND “ <i>Azythomycin</i> ”
Busca 2: “ <i>Azithromycin</i> ”	Busca 5: “ <i>Systemic Antibiotics</i> ” AND “ <i>Aggressive Periodontitis</i> ” OR “ <i>Azithromycin</i> ”
Busca 3: “ <i>Aggressive Periodontitis</i> ” AND “ <i>Azythomycin</i> ”	Busca 6: “ <i>Periodontitis</i> ” AND “ <i>Azithromycin</i> ”

**Fonte:** do autor.

## 2.3 Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados a partir dos seguintes critérios de inclusão: 1) apresentar pelo menos um paciente que sofreu algum tipo de intervenção clínica fornecida no estudo 2) a população incluiu pacientes explicitamente diagnosticados com periodontite agressiva 3) em pelo menos um dos grupos do estudo o paciente recebeu o antibiótico azitromicina, não associada a nenhuma outra droga, como tratamento coadjuvante à raspagem e alisamento coronaradicular 4) investigou-se o efeito da intervenção sobre parâmetros clínicos relevantes: profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e sangramento à sondagem 5) acompanhamento de pelo menos seis meses.

Utilizando um protocolo pré-estabelecido, todas as etapas descritas a seguir foram realizadas por dois pesquisadores previamente calibrados.

Após a identificação dos artigos nas bases de dados e a eliminação dos duplicados, a primeira etapa no processo de seleção foi uma triagem baseada nos títulos dos estudos. A fim

de ser selecionado para uma análise mais aprofundada na próxima etapa, o artigo teve que conter em seu título uma ou mais palavras-chave, sinônimos destas ou, ainda, uma palavra que era relevante para o tema de interesse.

A segunda etapa do processo de seleção foi realizado baseado na leitura dos resumos dos artigos, onde os critérios de inclusão estabelecidos puderam ser avaliados.

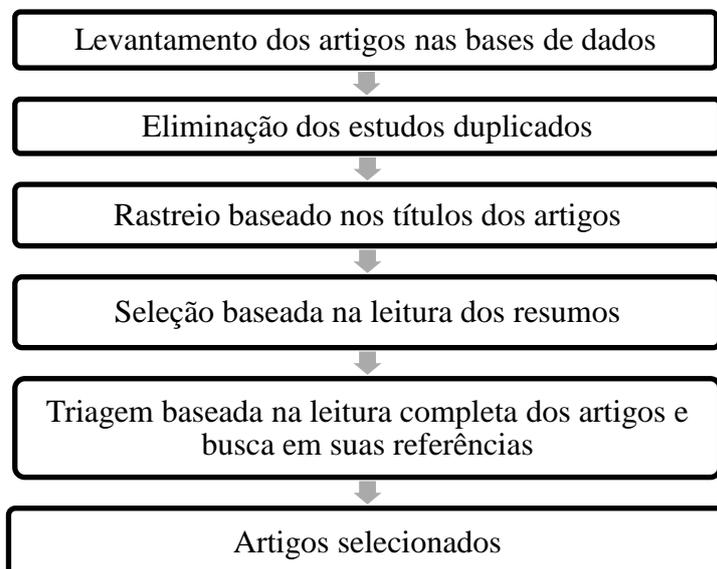
Estudos em animais e estudos *in vitro* foram eliminados, assim como, os estudos em que nenhuma intervenção foi fornecida para a população. Os artigos que suscitaram dúvidas aos avaliadores durante as fases de triagem com base nos títulos e nos resumos foram mantidos para uma avaliação mais detalhada durante a fase seguinte.

Na terceira etapa do processo de seleção realizou-se a triagem baseada na leitura completa dos artigos, quando o cumprimento dos critérios de inclusão pode ser investigado detalhadamente. Além disso, realizou-se uma pesquisa nas referências de todos os artigos que alcançaram esta terceira etapa para identificar eventuais estudos perdidos durante o processo de busca e seleção nos bancos de dados eletrônicos. No final de cada uma destas três fases do processo de seleção dos estudos, o coeficiente de Kappa foi calculado para medir o nível de concordância interexaminadores.

A fim de regular as divergências existentes, no final de cada etapa, uma reunião de consenso foi realizada entre os dois examinadores onde foram decididos quais os estudos seriam mantidos para posterior avaliação ou eliminação. Em casos de dúvidas, as mesmas foram encaminhadas a um terceiro avaliador.

Todas as etapas de seleção dos artigos, realizadas pelos examinadores, estão dispostas no fluxograma a seguir (Figura 1).

**Figura 1** – Etapas de seleção dos artigos.



## 2.4 Extração de dados e avaliação da qualidade metodológica dos artigos

Dois avaliadores independentes realizaram a extração de dados e avaliação da qualidade metodológica de cada artigo. Em cada trabalho selecionado, as seguintes informações foram coletadas: nome dos autores, ano de publicação, desenho do estudo, participantes (número, idade e história de tratamento anterior), as intervenções realizadas, método de avaliação (incluindo o período de acompanhamento) e resultados.

A avaliação da qualidade metodológica de cada estudo foi realizada utilizando a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (HIGGINS; GREEN, 2011). Assim, a avaliação levou em conta a geração da seqüência aleatória, ocultação de alocação, cegamento adequado de todos os envolvidos, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de viés. O risco global de viés fornecida para cada estudo baseou-se nas seguintes diretrizes recomendadas no Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas apresentadas na tabela 2 (HIGGINS; GREEN, 2011).

**Tabela 2-** Diretrizes recomendadas no Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas para risco global de viés.

Risco de Viés	Interpretação	Em um estudo	Entre os estudos
Baixo risco de viés	Viés plausível improvável de alterar seriamente os resultados.	Baixo risco de viés para todos os parâmetros.	A maioria das informações a partir dos estudos está com baixo risco de viés.
Risco de vies incerto	Viés plausível que levanta algumas dúvidas sobre os resultados.	Risco não claro de viés para um ou mais parâmetros.	A maioria das informações dos estudos está com risco pouco claro ou baixo para viés.
Alto risco de viés	Viés plausível que enfraquece seriamente a confiança nos resultados.	Alto risco de viés para um ou mais parâmetros.	A proporção de informações dos estudos com alto risco de viés é suficiente para afetar a interpretação dos resultados.

**Fonte:** Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas (2011).

## 3 RESULTADOS

Um total de 2.008 artigos foi encontrado no levantamento nas bases de dados mencionadas. Após a eliminação das duplicações, ou seja, estudos que estavam presentes em mais de uma base eletrônica, 1.316 estudos seguiram para a avaliação baseada nos títulos dos artigos. Desses, apenas 92 seguiram para a próxima etapa, já que 1.224 claramente não estavam relacionados ao tema de interesse, não atendiam os critérios de inclusão do estudo ou se tratavam de artigos de revisão.

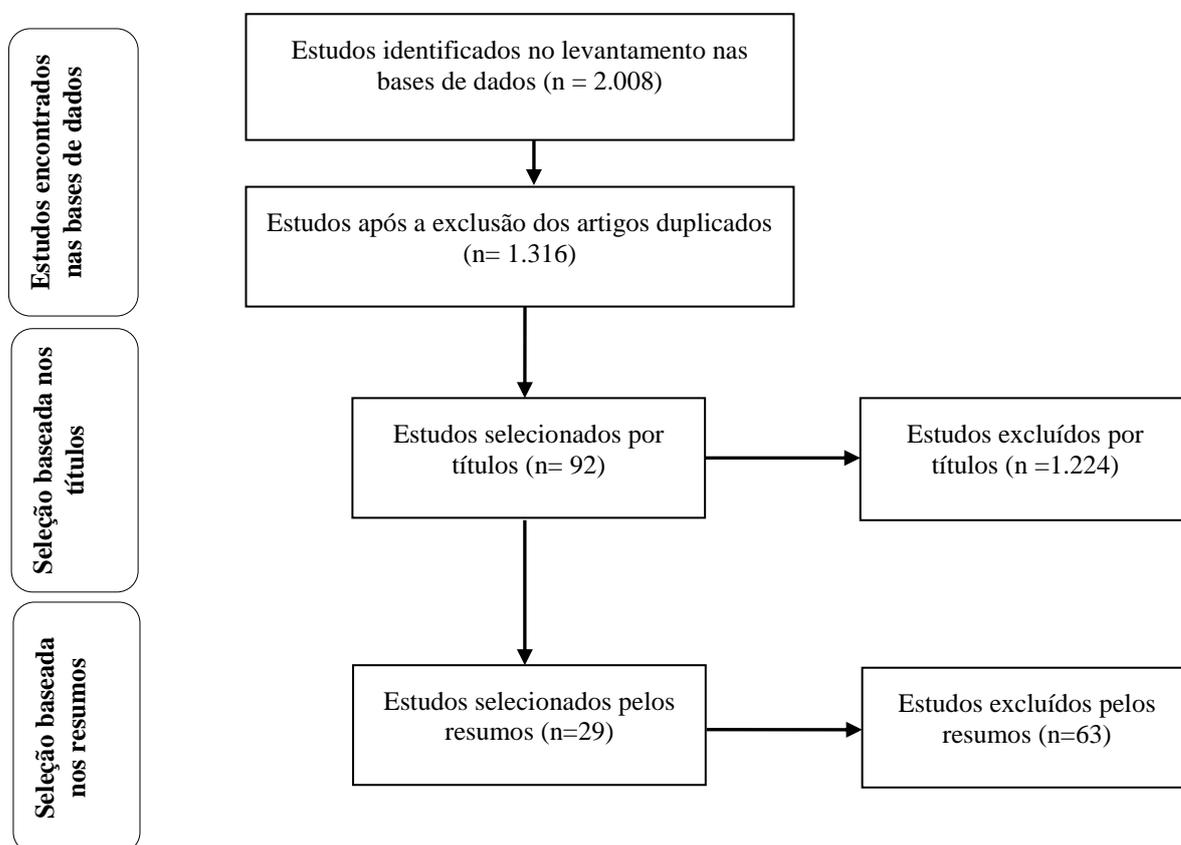
Após a leitura dos resumos, um total de 29 estudos foi selecionado para a leitura completa, onde os critérios de inclusão e exclusão puderam ser mais bem analisados pelos dois avaliadores.

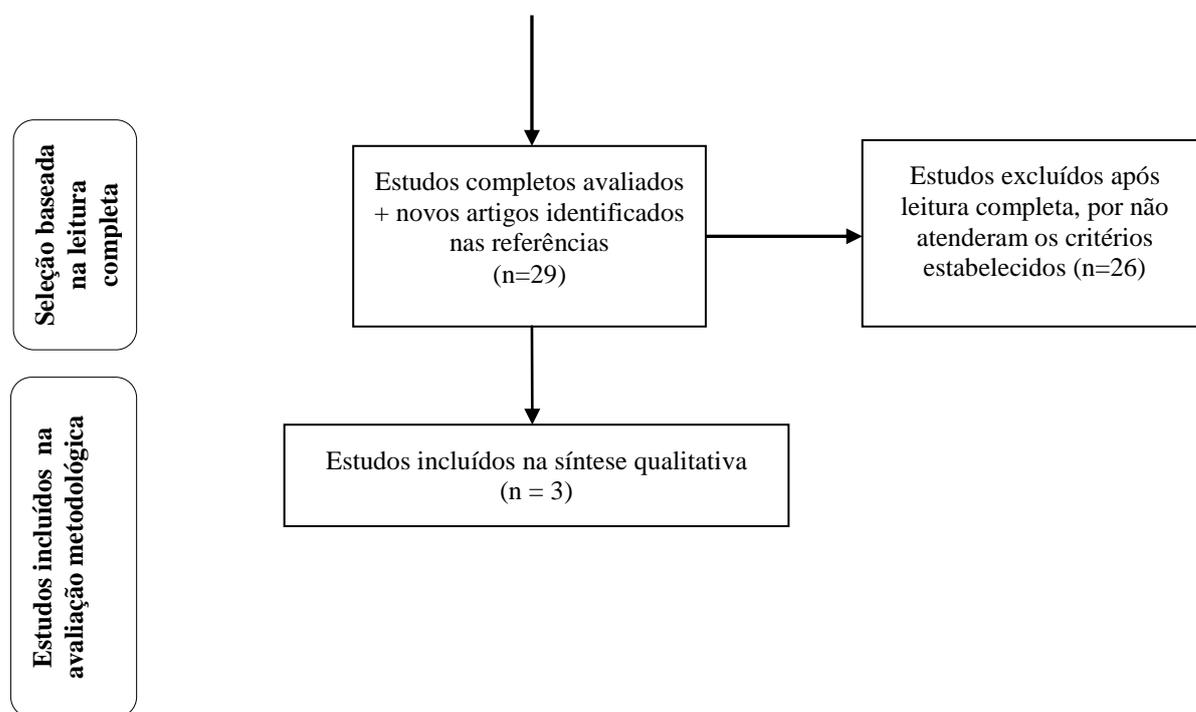
Após a leitura completa dos 29 estudos, 11 foram excluídos por não utilizarem a azitromicina como tratamento coadjuvante, 04 não se tratavam de estudos clínicos, em 03 artigos os pacientes não foram acompanhados por um período mínimo de seis meses, 01 estudo não realizou intervenção clínica, 06 não avaliaram o efeito da intervenção sobre parâmetros clínicos relevantes, como PS, PI e SS e 01 se tratava de uma dissertação de mestrado. Excluídos esses 26 estudos, 03 restaram na fase final e seguiram para avaliação metodológica. Nenhum estudo de interesse foi encontrado nas referências desses artigos.

Os valores do coeficiente de Kappa, utilizado para medir o nível de concordância entre os examinadores na seleção por títulos, resumos e leitura completa dos artigos foram de 0,61, 0,67 e 0,86, respectivamente, com Intervalo de 95% de Confiança (IC=95%).

A figura 2 mostra todas as etapas de seleção dos estudos, de acordo com os critérios estabelecidos.

**Figura 2** – Fluxograma com identificação dos estudos, inclusões e exclusões nas diferentes etapas da revisão sistemática.





**Fonte:** do autor, baseado no “PRISMA Statement” (MOHER et al, 2009).

Quanto à quantidade de artigos levantados nas bases de dados, o maior número foi encontrado no Pubmed (n=951) e o menor na base Lilacs (n=78). Quanto ao uso das palavras-chave e suas combinações, o maior número de estudos foi identificado nas buscas 1 e 2 (Tabela 3).

**Tabela 3** – Resultado do levantamento de estudos nas bases de dados.

	CENTRAL-Cochrane	SciELO	BBO	Lilacs	Pubmed	Total
Busca 1	109	42	125	31	160	467
Busca 2	529	88	12	39	727	1395
Busca 3	03	00	03	01	06	13
Busca 4	03	00	00	00	04	07
Busca 5	28	03	05	03	25	64
Busca 6	20	02	07	04	29	62
<b>Total</b>	692	135	152	78	951	<b>2008</b>

**Fonte:** do autor.

Os principais aspectos dos três estudos que seguiram para avaliação metodológica estão dispostos na tabela 4. Observou-se que os autores adotaram basicamente os mesmos

critérios de inclusão e intervenções. Os estudos relataram melhora em parâmetros clínicos periodontais após o tratamento de RAR e uso de azitromicina coadjuvante.

**Tabela 4** – Resumo das características metodológicas e principais resultados de cada estudo selecionado.

<b>Estudo</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Participantes</b>	<b>Intervenções</b>	<b>Método de avaliação</b>	<b>Principais resultados</b>
Oliveira et al, 2012	Estudo clínico que comparou a resposta clínica do uso coadjuvante de azitromicina em molares e não molares no tratamento da periodontite agressiva. O grupo teste usou 500 mg de azitromicina uma vez ao dia durante três dias, enquanto o grupo controle recebeu placebo. Ambos receberam RAR	28 indivíduos (13 a 26 anos) diagnosticados com periodontite agressiva com PS e PI $\geq$ 4 mm associadas a Sangramento à Sondagem (SS) em, pelo menos, um incisivo e um primeiro molar.	Os pacientes receberam tratamento periodontal supra e subgingival. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos. O grupo teste usou 500 mg de azitromicina 1x/dia durante 3 dias, enquanto o grupo controle recebeu placebo.	As variáveis clínicas (PS, PI e SS) foram obtidas no início, 3, 6, 9 e 12 meses. As médias PS, PI e SS foram comparadas entre os grupos teste e controle, separadamente em molares e não-molares	Redução significativamente maior da PS no grupo teste, após 12 meses, em ambos os grupos dentários. O ganho de inserção no grupo teste foi significativamente maior comparado ao placebo somente em molares. Em bolsas inicialmente profundas (PS $\geq$ 7mm), o efeito clínico da azitromicina foi significativamente maior do que o placebo somente em molares tanto para PS quanto para PI. O percentual de dentes com SS mostrou diferenças significativas entre azitromicina e placebo apenas em dentes não molares em todos os tempos experimentais, com exceção do exame inicial.
Haas et al, 2008	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado, que comparou o efeito da azitromicina sistêmica como coadjuvante a	24 pacientes entre 13 e 26 anos, diagnosticados com periodontite agressiva, com PS e PI $\geq$ 4 mm associadas a SS em, pelo menos, um	Grupo teste recebeu RAR + Azitromicina 500mg, 1x/dia durante 3 dia e o grupo controle recebeu RAR + placebo.	As variáveis clínicas PS, PI e SS foram avaliadas em 3, 6, 9 e 12 meses.	PS e Nível Clínico de Inserção melhoraram significativamente durante os 12 meses em ambos os grupos, com o grupo teste mostrando significativamente maior redução de

	RAR em pacientes com periodontite agressiva. Os pacientes foram divididos em grupo teste (recebeu azitromicina) e grupo controle (recebeu placebo).	incisivo e um primeiro molar			PS. O uso concomitante de azitromicina tem o potencial de melhorar a saúde periodontal. Ambos os grupos mostraram alterações semelhantes do SS, mostrando uma diminuição de cerca de 45% dos sítios com sangramento.
Emingil et al, 2012.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado. Pacientes divididos em dois grupos : um grupo de teste que recebeu RAR + azitromicina adjuvante; e um grupo de controle que RAR + cápsulas de placebo.	32 pacientes (18 a 38 anos) com periodontite agressiva generalizada, sistemicamente saudáveis, com PI>5mm, PS≥6mm em oito ou mais dentes (pelo menos três eram diferentes dos incisivos centrais ou primeiros molares ), bem como radiográfica perda óssea de ‡ 30 % do comprimento da raiz.	O grupo teste recebeu RAR + azitromicina 500mg, 1x/dia e o grupo controle recebeu RAR + cápsulas de placebo.	As avaliações dos parâmetros clínicos periodontais (PS,PI, SS e presença de placa) foram repetidas 1, 3 e 6 meses após a conclusão da medicação.	Parâmetros clínicos (PS, SS, PI e presença de placa) de ambos os grupos melhoraram significativamente ao longo dos 6 meses, mas sem diferenças estatisticamente significativas. A exceção foi um melhor resultado grupo teste em bolsas profundas (redução de PS de ≥ 3 mm) em comparação com o grupo placebo no mês 1, que não se repetiu aos 3 e 6 meses.

**Fonte:** Do autor.

A avaliação da qualidade metodológica dos artigos revelou que os três estudos apresentaram risco incerto para viés, de acordo com os critérios-chaves dispostos no quadro 1.

**Quadro 1** – Análise dos riscos de viés.

ESTUDO	REGISTRO	JULGAMENTO	SUPORTE PARA JULGAMENTO
Oliveira et al (2012) Estudo Clínico Randomizado (ECR).	GERAÇÃO DA SEQUÊNCIA ALEATÓRIA	Risco incerto	Citação: "Os participantes foram distribuídos aleatoriamente, por meio de um sorteio para um dos grupos experimentais". Comentário: Embora a intenção de geração de sequência aleatória seja evidente, o método utilizado para distribuição dos grupos não é descrito.

ESTUDO	REGISTRO	JULGAMENTO	SUORTE PARA JULGAMENTO
	OCULTAÇÃO DE ALOCAÇÃO	Risco incerto	Comentário: Precauções tomadas para alocação sigilosa não são relatadas.
	CEGAMENTO ADEQUADO DOS ENVOLVIDOS	Baixo risco	Citação: "Ambos os periodontistas nos exames clínicos e no tratamento estavam mascarados da identidade dos participantes do estudo". Comentário: Provavelmente feito
	DESFECHOS INCOMPLETOS	Risco incerto	Comentário: As taxas de abandono não foram relatadas.
	RELATO DE DESFECHO SELETIVO	Baixo risco	Comentário: Todas as medidas propostas inicialmente foram devidamente descritas.
	OUTRAS FONTES DE VIÉS	Risco incerto	Comentário: A população do estudo incluiu fumantes e não-fumantes. Apesar de os autores terem estratificado a amostra com base nessa variável o potencial de viés ainda pode existir já que o tabagismo (fator de risco estabelecido para periodontite) pode produzir efeitos de confusão importantes que podem dificultar a avaliação adequada de tratamentos no teste.
	<b>RISCO GERAL</b>	<b>Risco incerto</b>	Comentário: Risco incerto de viés para um ou mais parâmetros.
HAAS et al (2008) Estudo Clínico Randomizado (ECR).	GERAÇÃO DA SEQUÊNCIA ALEATÓRIA	Risco incerto	Citação: "Os participantes foram distribuídos aleatoriamente, por meio de um sorteio para um dos grupos experimentais". Comentário: Embora a intenção para a geração de seqüência aleatória esteja clara, o método pelo qual a alocação dos grupos foi realizado não é descrito.
	OCULTAÇÃO DE ALOCAÇÃO	Risco incerto	Comentário: Precauções tomadas para alocação sigilosa não são relatadas.
	CEGAMENTO ADEQUADO DOS ENVOLVIDOS	Baixo risco	Citação: "Ambos os periodontistas nos exames clínicos e no tratamento estavam mascarados da identidade dos participantes do estudo". Comentário: Provavelmente feito
	DESFECHOS INCOMPLETOS	Baixo risco	Comentário: Todas as medidas propostas inicialmente foram devidamente relatadas para todos os momentos de avaliação. Taxa de abandono foi baixa (3 de 24) e houve 100% de conformidade com o regime proposto.
	RELATO DE DESFECHO SELETIVO	Baixo risco	Comentário: Não houve relato seletivo.
	OUTRAS FONTES DE	Risco incerto	Comentário: A população do estudo

ESTUDO	REGISTRO	JULGAMENTO	SUORTE PARA JULGAMENTO
	VIÉS		incluiu fumantes e não-fumantes. Apesar de os autores terem estratificado a amostra (distribuindo uniformemente fumantes entre os grupos experimentais) o potencial de viés ainda pode existir, pois o tabagismo (estabelecido fator de risco para periodontite) pode produzir efeitos de confusão importantes que podem dificultar a avaliação adequada do tratamento teste. Além disso, foram apresentadas medidas aleatórias de melhorias "notáveis" (Ex. Percentagens significativamente mais elevadas de dentes com uma redução da profundidade de sondagem > 1 mm.
	<b>RISCO GERAL</b>	<b>Risco incerto</b>	Comentário: Risco incerto de viés para um ou mais parâmetros.
Emingil et al (2012) Estudo Clínico Randomizado (ECR).	GERAÇÃO DA SEQUÊNCIA ALEATÓRIA	Baixo risco	Citação: "o coordenador do estudo aleatoriamente alocou os sujeitos do estudo a um dos dois grupos de estudo por meio de um computador gerando lista de randomização". Comentário: Provavelmente feito
	OCULTAÇÃO DE ALOCAÇÃO	Baixo risco	Citação: "A lista de randomização foi mantida por um dos autores (GA), até que todo o tratamento, acompanhamento e análise estatística fossem realizados". Comentário: Provavelmente feito.
	CEGAMENTO ADEQUADO DOS ENVOLVIDOS	Baixo risco	Citação: "O estudo foi planejado como duplo-cego, o paciente, o examinador que realizou o tratamento e a amostragem desconheciam a medicação". Comentário: Provavelmente feito.
	DESFECHOS INCOMPLETOS	Baixo risco	Comentário: Todas as medidas propostas inicialmente foram devidamente relatadas em todos os momentos de avaliação. Taxa de abandono foi baixa (4 de 36).
	RELATO DE DESFECHO SELETIVO	Baixo risco	Comentário: Relatório foi abrangente e equilibrado.
	OUTRAS FONTES DE VIÉS	Risco incerto	A população do estudo incluiu tanto fumantes como não-fumantes. Apesar de os autores terem estratificado a amostra e excluído indivíduos que fumavam mais de 10 cigarros/ dia, o potencial de viés ainda pode existir, já que o tabagismo (fator de risco estabelecido para periodontite) pode produzir efeitos de confusão importantes que podem dificultar a avaliação adequada de tratamentos teste. Além disso, foram apresentadas medidas aleatórias de

ESTUDO	REGISTRO	JULGAMENTO	SUORTE PARA JULGAMENTO
			melhorias "notáveis" (Ex. No grupo Azitromicina houve maior porcentagem de sítios com uma redução PS> 3 mm.
	<b>RISCO GERAL</b>	<b>Risco incerto</b>	Comentário: Risco incerto de viés para um ou mais parâmetros.

**Fonte:** do autor, com base na Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (2011).

#### 4 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar se a evidência científica disponível atualmente suporta o uso da azitromicina como tratamento coadjuvante da periodontite agressiva e, até onde os autores do presente trabalho têm conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática avaliando a questão. Para tal, esta revisão investigou se o ganho de inserção clínica e reduções em profundidade de sondagem e de sangramento à sondagem, em pacientes com periodontite agressiva, são maiores com o uso adjuvante de azitromicina do que aquele conseguido com RACR isolada ou em combinação com outros antibióticos.

Os resultados da revisão, no entanto, sugerem que com a melhor evidência disponível no momento ainda não é possível se chegar a uma resposta definitiva. Isso se deve tanto ao fato de que os estudos avaliados têm importantes limitações metodológicas, assim como, pelos resultados contrastantes encontrados, com dois estudos apontando benefícios adicionais e outro não.

A decisão tomada pelos pesquisadores dos três estudos avaliados (na tentativa de aumentar o número de indivíduos estudados portadores de uma doença relativamente rara) de incluir fumantes na amostra criou um risco, no mínimo, incerto de viés, cuja importância não deve ser subestimada, nem mesmo, com as medidas que foram tomadas para minimizar o impacto deste significativo fator de confusão. Os produtos do tabaco são capazes de alterar diversos mecanismos e estruturas, tais como: tecido ósseo, conjuntivo e epitelial, microbiota, sistema imunológico, microcirculação e saliva. Há evidência convincente de que indivíduos fumantes tem uma maior prevalência de periodontite, maior grau de destruição periodontal e uma resposta clínica menos favorável ao tratamento periodontal (BERNANDES; FERRES; LOPES JÚNIOR, 2013).

O hábito de fumar, no entanto, não é um fator determinante para a doença, e sim, um fator de risco, cujos efeitos sobre diferentes indivíduos são imprevisíveis. Portanto, a inclusão de pacientes tabagistas nos estudos pode produzir efeitos de confusão importantes que podem

dificultar a avaliação adequada dos tratamentos. Este aspecto destes estudos representa uma importante limitação metodológica e pode potencialmente explicar os resultados contrastantes observados.

Outro fator que pode ter contribuído para os resultados antagônicos é que em Haas et al (2008) e em Oliveira et al (2012) (que reportaram benefícios adicionais) a amostra foi formada por indivíduos que apresentavam qualquer das duas formas de periodontite agressiva enquanto em Emingil et al (2012) todos os indivíduos estudados eram portadores de periodontite agressiva generalizada. Seria interessante, no futuro, investigar se a eficácia da azitromicina difere de acordo com o tipo de periodontite agressiva tratada, já que as duas formas da doença possuem perfis microbiológicos distintos (ROCHA et al, 2007). Há, claro, ainda a possibilidade de que a periodontite agressiva de indivíduos de regiões geograficamente distintas esteja associada a uma microbiota ligeiramente diferente que não apresenta a mesma susceptibilidade a ação da azitromicina.

Apesar das diferenças supracitadas, vale destacar que em todos os estudos houve melhora de todos os parâmetros periodontais de interesse nos grupos que receberam azitromicina durante todos os períodos avaliados. E não se pode totalmente excluir a possibilidade de que a falta de uma diferença estatística significativa entre azitromicina+ RAR e apenas RAR se deva ao tamanho reduzido da amostra ou a uma RAR “excelente” (de padrão superior àquela rotineiramente realizada no dia a dia da clínica) fornecida pelos pesquisadores que pode ter diminuído o impacto da ação do antibiótico.

É interessante notar também que as melhorias nos parâmetros periodontais em bolsas profundas nos três estudos aqui considerados são similares àquelas conseguidas com amoxicilina + metronidazol ou apenas metronidazol (XAJIGEORGIU et al, 2006), que demonstraram benefício adicional como coadjuvantes da terapia mecânica convencional. Portanto, apesar da presente revisão não oferecer uma resposta clara sobre a eficácia da azitromicina no tratamento da periodontite agressiva, ela encoraja estudos adicionais, mais especificamente, estudos clínicos randomizados com amostras maiores (conseguidas talvez através de estudos multicêntricos), que não incluam fumantes e que façam também comparações diretas com outros antibióticos. Assim como, Emingil et al (2012) estes estudos devem, de preferência, monitorar não só parâmetros clínicos, mas também microbiológicos, já que estes estão intimamente relacionados com a progressão da doença e resposta ao tratamento.

Na tentativa de reduzir ao máximo o risco de “viés de seleção”, o coeficiente de Kappa foi calculado a fim de medir o nível de concordância interexaminadores durante o processo de triagem dos artigos. Os valores de 0,61, 0,67 e 0,86 (IC = 95%) correspondem, de acordo com

Landis e Kock (1977), uma concordância “considerável” nas duas primeiras etapas (seleção por títulos e resumo) e “quase perfeita” na última etapa de seleção. Para os presentes autores, as divergências foram relativamente poucas, levando em consideração o grande número de artigos levantados. Isso sugere que os avaliadores, mesmo selecionando os estudos de forma independente, foram previamente bem calibrados e respeitaram ao máximo os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

A avaliação da qualidade metodológica de estudos de intervenção não é um procedimento bem claro. Nesta revisão, a avaliação foi realizada com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés (HIGGINS; GREEN, 2011), que tornou-se popular para avaliar ensaios clínicos randomizados (embora não tenha sido formalmente validada e, como mostrado por Hartling et al (2009), os níveis de concordância dos examinadores pode às vezes variar amplamente entre os seis domínios considerados). Apesar da ferramenta ainda exigir algum grau de subjetividade durante o processo de avaliação no presente estudo chegou-se prontamente a um consenso no que diz respeito ao risco global de viés de cada artigo.

#### **4.1 Limitações desta Revisão Sistemática**

As limitações mais óbvias desta revisão são a qualidade metodológica dos estudos avaliados e o pequeno número de pesquisas sobre o assunto investigado. Isto junto com os resultados conflitantes impossibilitou a realização de uma meta-análise para tentar quantificar qualquer benefício adicional conseguido com a utilização coadjuvante da azitromicina. Também, a título de uma maior clareza, tem que se expor que foi objeto de discussão se o estudo de Oliveira et al (2012) deveria ser incluído na análise final. O referido trabalho, utilizou (pelo menos em grande parte) os mesmos pacientes do estudo de Haas et al (2008), indicando, inclusive, que detalhes sobre a sua metodologia deveriam ser conseguidos neste. Decidiu-se, no entanto, pela inclusão do trabalho porque se observou que o tamanho da amostra não foi o mesmo e abordava aspectos não relatados nos outros dois trabalhos. Sendo assim este foi avaliado metodologicamente como um trabalho totalmente distinto ao de Haas et al (2008).

## **5 CONCLUSÃO**

Os resultados dos estudos são conflitantes sobre benefícios adicionais no uso coadjuvante da azitromicina no tratamento da periodontite agressiva em termos de ganhos de inserção clínica, reduções de profundidade de sondagem e de sangramento à sondagem. Isto, somado a constatação de que os três estudos avaliados possuem um risco de viés incerto permite concluir que não há atualmente evidência científica suficiente que suporte de forma inequívoca o uso coadjuvante da azitromicina no tratamento da periodontite agressiva.

## USE OF AZITHROMYCIN AS A COADJUVANT TREATMENT OF AGGRESSIVE PERIODONTITIS: A SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

The aim of this systematic review was to evaluate the evidence regarding the coadjuvant use of azithromycin in the treatment of AgP. The focused question developed was “Is the clinical efficacy of systemic azithromycin as an adjunctive therapy to SRP greater than that of SRP alone (conventional therapy) or in combination with other systemic antibiotics (AB), in terms of probing depth (PD) reduction, clinical attachment level (CAL) gain, and bleeding on probing (BOP) reduction for patients with AgP?”. The search for clinical intervention studies of interest (with no language restrictions and up to March 2015) was carried out in the Bireme, Cochrane Central (Register of Controlled Trials), Scielo, BBO, Lilacs and PubMed electronic databases. The article search, the screening process, data extraction and the evaluation of the quality of evidence of each study were independently performed by two calibrated investigators. Evidence evaluation was carried out with the Cochrane Collaboration Group Risk of Bias tool. The initial database search yielded a total of 2008 studies of potential interest. Following a three-stage screening process based respectively on titles, abstracts and full text consideration according to specific inclusion and exclusion criteria only three studies were selected for detailed evaluation (methodological assessment). Although in two of the studies there was an additional improvement in periodontal parameters with the use of coadjuvant azithromycin, in the third study no such differences were identified. Moreover, all studies evaluated were found to have an unclear risk for bias. The evidence currently available, therefore, is not sufficiently strong to unequivocally support the use of coadjuvant azithromycin therapy in the treatment of aggressive periodontitis.

**Keywords:** Periodontitis. Azithromycin. Antibiotics. Drug therapy.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, I.P. **Uso de antibióticos sistêmicos na terapia periodontal: revisão de literatura.** 2013. 32f. Monografia (Especialização em Periodontia) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2013.

ARMITAGE, G.C. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. **Ann Periodontol.** v.4, n.1, p. 1-6, 1999.

BARBOSA, R.A; SOUZA, S.B; RIBEIRO, E.D.P. Periodontite agressiva: revisão de literatura. **Revista Bahiana de Odontologia**, v. 3, n. 1, p. 45-63, 2012.

BARROS, F.C. et al. Effects of Nonsurgical Periodontal Treatment on the Alveolar Bone Density. **Brazilian Dental Journal**, v.25, n.2, p.90-95, 2014.

BERNARDES, V.S; FERRES, M.O; LÓPES JÚNIOR, W. O tabagismo e as doenças periodontais. **Revista da Faculdade de Odontologia de Lins**, v. 23, n.1, p. 37-45, 2013.

BISCARDE, A.O. et al. Diretrizes para a utilização adjunta da antibioticoterapia sistêmica no tratamento das doenças periodontais. **Innov Implant J**, v. 5, n. 2, p. 51-59, 2010.

CARVALHO, A.P.V; SILVA, V; GRANDE, A.J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 1, p.38-44, 2013.

CIRIACO, E.V; BUENDÍA, M.C.L. Tratamiento multidisciplinario en una paciente con periodontitis agresiva generalizada y diabetes mellitus tipo 1. **Revista Odontológica Mexicana**, v. 18, n. 1, p. 32-37, 2014.

EMINGIL, 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 Periodont Res**, v. 47, p. 729-739, 2012.

HAAS, A.N. **Efeito da azitromicina como coadjuvante no tratamento da periodontite em indivíduos jovens- Desfechos clínicos preliminares.** 2003. 74f. Dissertação (Mestrado em Clínicas Odontológicas) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

HAAS, A.N. et al. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive

periodontitis: 12-months randomized clinical trial. **J Clin Periodontol**, v.35, p. 696-700, 2008.

HARTLING, L. et al. Risk of bias versus quality assessment of randomised controlled trials: cross sectional study. **BMJ**, p. 1-6, 2009.

HUANG, X; LIN, J; DEMMER-FUSHMAN, D. Evaluation of PICO as a Knowledge Representation for Clinical Questions. **AMIA Annu Symp Proc**, v. 2006; p. 359–363, 2006.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**; 2011. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org>>. Acesso em abril de 2015.

MATTOS, C. **Antibióticos Sistêmicos em Periodontia**. 2011. 36f. Monografia (Especialização em Periodontia) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2011.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Annals of Internal Medicine**, v.151, n.4, p. 264-270, 2009.

MORENO, T. **Avaliação da eficácia da azitromicina como coadjuvante no tratamento da periodontite agressiva em indivíduos jovens – desfechos clínicos e radiográficos 12 meses após o tratamento**. 2005. 63f. Dissertação (Mestrado em Clínicas Odontológicas) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

OLIVEIRA, J.A.P. et al. Comparação da resposta clínica do uso coadjuvante de azitromicina em dentes molares e não-molares no tratamento não-cirúrgico da periodontite agressiva. **Braz J Periodontol**, v. 22, n. 3, p. 75-82, 2012.

ROCHA, D.M. et al. Periodontite agressiva: uma visão histórica e crítica sobre os sistemas de classificação. **Revista Periodontia**, v. 17, n. 1, p. 11-15, 2007.

SAUER, P.M. et al. Eficácia da azitromicina no tratamento da periodontite agressiva. **Rev. bras. Odontol.**, v. 67, n. 1, p.19-23, 2010.

SOUZA, A.A.D.A. et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans e sua relação com a periodontite agressiva – revisão de literatura. **Revista Periodontia**, v.18, n.1, p. 20-25, 2008.

VAN LOVEREN,C; AARTMAN I.H. The PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome) question. **Ned Tijdschr Tandheelkd**, v. 114, n. 4, p. 172-178, 2007.

XAJIGEORGIU, C. et al. Clinical and microbiological effects of different antimicrobials on generalized aggressive periodontitis. **J Clin Periodontol.**, v. 33, n. 4, p. 254-264, 2006.