

Associação de Azitromicina e Meloxicam como alternativa na Terapia de Suporte ao Tratamento Periodontal.

Resumo

Uma associação terapêutica de Azitromicina e Meloxicam* (Azicox-2®) foi utilizada como terapia de suporte ao tratamento periodontal. Vinte e um cães e quatro gatos receberam a associação um dia antes e dois dias após o tratamento periodontal. Os resultados revelam boa tolerância com ausência de efeitos colaterais, além de bom desempenho clínico traduzidos por analgesia e boa cicatrização após o tratamento. Portanto, esta associação constitui mais uma alternativa quando da necessidade de efeitos analgésicos associados à ação antimicrobiana de amplo espectro.



Introdução

A doença periodontal é causada pela placa bacteriana que inicialmente tem predominância de micro-organismos gram-positivos, aeróbicos e sem motilidade. Com o progresso da doença a placa passa a ter predominância de micro-organismos anaeróbicos, gram-negativos e com motilidade. A bacteremia é inevitável durante o tratamento periodontal, sobretudo quando há inflamação gengival, ulceração e bolsa periodontal. Embora antibióticos não devam ser utilizados indiscriminadamente, nestes casos, a utilização de antibióticos de largo espectro com ação em agentes anaeróbicos e gram-negativos é indicada e está relacionada a menor perda óssea e inflamação gengival (HARVEY; EMILY, 1993). A Azitromicina tem mostrado eficácia contra pató-

genos comuns de infecções periodontais, como *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides* spp, *Actinomyces* spp, *Peptostreptococcus* spp e *Streptococcus* spp *in vitro* (WILLIAMS et al., 1992). Este fármaco possui propriedades farmacocinéticas totalmente diferentes dos macrolídeos clássicos (AMSDEN; et al., 1999). Suas elevadas concentrações intracelulares e tissulares podem servir para o tratamento eficaz de infecções com localização menos acessíveis para outros antibióticos e, por outro lado, permite reduzir o regime de tratamento (BOLETIM TERAPÊUTICO ANDALUZ, 1994). Um estudo de farmacocinética da azitromicina em cães revelou uma meia-vida de eliminação do fármaco na maioria dos tecidos de 90 horas (SHEPARD e FALKNER, 1990). Um outro estudo de biodisponibilidade do fármaco em tecido periodontal em humanos, níveis consistentes foram encontrados por mais de 6 dias e meio. Notavelmente, os níveis de azitromicina em tecido afetado pela periodontite foram significativamente maiores do que aqueles detectados em tecido normal (BLANDIZZI et al., 1999).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) atuam no metabolismo do ácido araquidônico, que tem como principais produtos finais os mediadores inflamatórios estimuladores da reabsorção óssea.

Assim, estes fármacos exercem forte influência na terapia periodontal, já que inibem a metabolização do ácido araquidônico pela cicloxigenase, representando um melhor controle na progressão da doença (ZANOTTI et al., 2001).

Os neutrófilos e macrófagos que estão presentes no tecido periodontal inflamado, à semelhança do que ocorre em doenças inflamatórias osteoarticulares, são tidos como responsáveis, pelo menos em parte, pela liberação local de eicosanoides, principalmente PGE2 (LINDEMANN et al., 1998). Os AINEs atuam no metabolismo do ácido araquidônico, que tem como produtos finais mediadores inflamatórios estimuladores da reabsorção óssea. Dentre os agentes promotores de reabsorção óssea, as prostaglandinas, notadamente as da série E, têm sido implicadas como importantes na reabsorção óssea de natureza inflamatória. Foi demonstrado que a PGE2 participa na formação de osteoclastos (ONO et al. 1998). Assim, estes fármacos exercem forte influência na terapia periodontal, já que inibem a metabolização do ácido araquidônico pela cicloxigenase, representando um melhor controle na progressão da doença (ZANOTTI et al., 2001). Em um estudo realizado com ratos, o meloxicam comprovou eficácia na prevenção da perda óssea em doença periodontal induzida, inibindo a reabsorção óssea inflamatória (BEZERRA et al., 2001).

A grande diferença entre efeito terapêutico e efeito colateral dos numerosos AINEs pode ser explicada devido às diferentes ações desses fármacos em relação às ciclooxigenases (COX-1 e COX-2). Sabe-se atualmente que os efeitos indesejáveis de alguns AINEs como irritação gástrica, úlceras, toxicidade renal e supressão de hemostasia são atribuíveis à inibição sobre a COX-1, enquanto efeitos terapêuticos desejados como o antipirético, analgésico, anti-inflamatório, ação contra a endotoxemia e o efeito condroprotetor são atribuídos à inibição da COX-2 (ENGELHARDT, 1996). A inibição seletiva da COX-2 leva a uma importante diminuição do processo inflamatório sem as consequências associadas com a função de regulação fisiológica da COX-1. A repercussão clínica deste fenômeno é a inibição da dor e da inflamação com menor toxicidade naqueles lugares onde as prostaglandinas têm uma importante ação, como em nível gástrico ou renal (LIVINGSTON, 2000).

Material e métodos

Os animais utilizados para este estudo foram selecionados dentre os pacientes indicados para avaliação e tratamento em um centro odontológico especializado. Foram utilizados 21 cães e 4 gatos de ambos os sexos, com faixa etária entre 4 e 14 anos e faixa de peso entre 2 e 36 kg das raças Bichon Frisée, Pinscher, Boxer, Yorkshire, Lhasa Apso, Husky Siberiano, Poodle, Maltês, Beagle, Teckel e SRD. Os critérios de seleção foram: proprietários dispostos a participar do estudo e pacientes com indicação de tratamento periodontal com extrações, desde que se apresentassem hígidos do ponto de vista clínico e hematológico (hemograma, função renal e hepática). Após coleta de sangue para exames, foi prescrita a associação de um anti-inflamatório não esteroide, o Meloxicam, e um antibiótico do grupo dos macrolídeos, a Azitromicina*.

O protocolo terapêutico adotado foi de 3 dias de medicação, sendo o primeiro dia correspondente ao dia anterior ao procedimento cirúrgico (por volta de 12 horas antes) na dosagem de 20 mg/kg de Azitromicina e 0,2 mg/kg de Meloxicam, dando continuidade por mais dois dias na dosagem de 10 mg/kg de Azitromicina e 0,1 mg/kg de Meloxicam, com a orientação de sempre fornecer a medicação 30 minutos após a refeição.

Os proprietários foram orientados que no caso de ocorrer vômitos deveriam avisar o médico-veterinário.

Avaliação de segurança

A avaliação de segurança foi baseada em: análise bioquímica de prova de função hepática (Alanina amino transferase, Aspartato amino transferase, Proteínas totais, Albumina e Fosfatase alcalina), prova de função renal (dosagem de ureia, Dosagem de creatinina), hemograma (sendo uma análise anterior ao tratamento terapêutico, e outra no retorno do paciente para reavaliação odontológica dez dias após o procedimento cirúrgico) e análise subjetiva através de questionário com três alternativas de resposta (ruim, boa e ótima), baseadas nos achados nas avaliações no pré e no pós-operatório e na ocorrência ou não de distúrbios gastrintestinais ou reações alérgicas associadas à administração da formulação medicamentosa.

Avaliação de eficácia

Um questionário com três alternativas de análise subjetiva (ruim, boa e ótima) foi utilizado para a avaliação da eficácia da associação. Cada uma das finalidades terapêuticas da formulação (atividade antibiótica, anti-inflamatória, antiexsudativa e analgésica) foi avaliada separadamente. A análise da atividade antibiótica do produto foi baseada na qualidade de resolução do quadro clínico quanto à cicatrização da cavidade oral, ausência de infecção pós-cirúrgica e ausência de halitose. A atividade analgésica da medicação foi avaliada através do comportamento do paciente com relação a apetite, postura corporal, vocalização, imobilidade, sono/repouso, interação com o proprietário (ou outros animais), e outros sinais comportamentais indicativos de presença ou ausência de dor. As atividades anti-inflamatória e antiexsudativa foram avaliadas segundo ausência dos sinais cardeais da inflamação (dor, hipertermia, eritema e edema) e exsudato, e através da qualidade da reparação cicatricial.

Resumo dos casos clínicos

Raça	Idade	Peso	Sexo	Espécie	Patologia	Tratamento	Protocolo
Bichon Frisé	5 anos	5 kg	F	canina	Doença periodontal e retração gengival	Tratamento periodontal	2 comp. Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
Bichon Frisé	11 anos	8,2 kg	F	canina	Doença periodontal com periodontite avançada	Tratamento periodontal	3 comp. Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e 1,5 comp. por mais 2 dias
Bichon Frisé	5 anos	4,8 kg	F	canina	Presença de cálculo dentário e gengivite de grau moderado	Tratamento periodontal com extração dentária	2 comp. Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
Pinscher	12 anos	3,1 kg	M	canina	Doença periodontal grave	Tratamento periodontal com extração dentária	1,5 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e mais 2 dias
Boxer	7 anos	36 kg	M	canina	Hiperplasia gengival generalizada	Tratamento periodontal com ressecção gengival	2 comp. de Azicox-2® 400 mg ao dia por 3 dias
SRD	12 anos	8,2 kg	M	canina	Ausência de dentes e presença de estomatite generalizada na cavidade bucal	Tratamento antibiótico	3 comp. de Azicox-2® 200 mg no primeiro dia e 1,5 comp. por mais 3 dias
Yorkshire	15 anos	2 kg	F	canina	Doença periodontal com presença de cálculos e gengivite	Tratamento periodontal	1 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e ½ comp. por mais 2 dias
Yorkshire	14 anos	5,4 kg	F	canina	Doença periodontal com grande quantidade de cálculos e presença de gengivite com retração gengival	Tratamento periodontal com extração dentária	2 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
Lhasa Apso	4 anos	5,4 kg	F	canina	Doença periodontal com presença de bolsa periodontal e mobilidade dental em alguns dentes	Tratamento periodontal com extração dentária	2 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
Husky Siberiano	8 anos	25 kg	F	canina	Formação tecidual anormal em focinho que se estende à cavidade oral de consistência firme e aderida	Extração da formação tecidual	2 comp. de Azicox-2® 400 mg pré-cirurgia e 1 comp. por mais 4 dias
Poodle	11 anos	4,2 kg	M	canina	Doença periodontal grave com retração de gengiva e mobilidade dental. Acúmulo de tártaro grau III e halitose intensa	Tratamento periodontal com extração dentária	2 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
Maltês	10 anos	4,5 kg	M	canina	Doença periodontal grave com acúmulo de tártaro grau III, retração de gengiva e mobilidade dental	Tratamento periodontal com extração dentária	2 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-operatório e 1 comp. por mais 3 dias
Poodle	7 anos	3,1 kg	F	canina	Doença periodontal com presença de cálculo e gengivite generalizados de graus II e III	Tratamento periodontal	2 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-operatório e 1 comp. por mais 2 dias
Beagle	13 anos	14,5 kg	F	canina	Doença periodontal grave	Tratamento periodontal com extração dentária	1,5 comp. Azicox-2® 400 mg pré-operatório e ¾ comp. por mais 2 dias
Poodle	8 anos	5,2 kg	M	canina	Doença periodontal de moderada à grave com mobilidade dental	Tratamento periodontal	2 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
Poodle	5 anos	5,4 kg	F	canina	Doença periodontal moderada à grave com presença de cálculo grau III	Tratamento periodontal	2 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e mais 1 comp. por mais 2 dias
Yorkshire	4 anos	3,9 kg	M	canina	Doença periodontal moderada com presença de cálculo e gengivite	Tratamento periodontal	1,5 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
Yorkshire	5 anos	2,0 kg	M	canina	Doença periodontal com presença moderada de cálculo, gengivite e permanência de dentes decíduos	Tratamento periodontal com extração de dentes decíduos e dentes severamente acometidos por doença periodontal	1 comp. de Azicox-2® 200 mg pré-tratamento e ½ comp. por mais 2 dias
Teckel	10 anos	7,3 kg	F	canina	Doença periodontal com presença de cálculo de grau II e retração gengival	Tratamento periodontal com extração dentária	1,5 comp. Azicox-2® 200 mg no pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
Poodle	7 anos	5,4 kg	M	canina	Doença periodontal com presença de cálculo de grau II, gengivite e retração gengival	Tratamento periodontal com extração dentária	2 comp. de Azicox-2® 200 mg no pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
Teckel	10 anos	8,6 kg	M	canina	Comunicação oronasal bilateral recidivante. Fratura dental com exposição de polpa dentária	Correção cirúrgica de comunicação oronasal	1 comp. de Azicox-2® 400 mg no pós-operatório imediato e ½ comp. por mais 2 dias
SRD	8 anos	5 kg	F	felina	Doença periodontal com presença discreta de cálculo dentário e retração gengival nos quatro dentes caninos	Tratamento periodontal	2 comp. de Azicox-2® 200 mg no pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
SRD	5 anos	5,2 kg	F	felina	Doença periodontal com presença moderada de cálculo dental e gengivite	Tratamento periodontal	2 comp. de Azicox-2® 200 mg no pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
SRD	11 anos	3,4 kg	F	felina	Doença periodontal com presença moderada de cálculo e gengivite	Tratamento periodontal	1,5 comp. de Azicox-2® 200 mg no pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias
SRD	5 anos	6,1 kg	M	felina	Doença periodontal grave com mobilidade dental, presença de gengivite e cálculo dental	Tratamento periodontal	2 comp. de Azicox-2® 200 mg no pré-tratamento e 1 comp. por mais 2 dias

Resultados e discussão

Quanto aos resultados de eficácia, não foi observada má cicatrização oral ou infecção pós-cirúrgica. As atividades anti-inflamatória, antiexsudativa e antibiótica da formulação foram avaliadas como "BOA" em 88% dos casos tratados e "ÓTIMA" nos restantes 12%. Quatro casos apresentaram a necessidade de complementação da analgesia, sendo um caso de intervenção cirúrgica para remoção de tecido ectópico em focinho e cavidade oral e outros três casos de extrações dentárias. Devido esta menor eficácia analgésica apresentada nestes casos, a analgesia foi avaliada como "RUIM" em 16% dos casos, "BOA" em 72% dos casos e "ÓTIMA" em 12% dos casos clínicos.

Quanto à segurança da formulação medicamentosa, não houve nenhuma alteração em função hepática, renal ou em hemograma (série vermelha e série branca) após o tratamento com a associação. Ocorreram 3 episódios de vômito e dois episódios de alteração da consistência das fezes dentro do período de 12 horas após a primeira administração da formulação medicamentosa, com resolução favorável, sem necessidade de intervenção médica ou da suspensão da medicação. Na avaliação geral, a formulação medicamentosa foi considerada "BOA" em 92% dos casos e "ÓTIMA" em 8% dos casos tratados.

A avaliação de eficácia e segurança da associação Azitromicina + Meloxicam* (Azicox-2®) foi obtida, em parte, através de análise subjetiva, mas acredita-se que do ponto de vista clínico seja confiável. Dependendo do trauma imposto pelo procedimento cirúrgico e da sensibilidade de cada paciente pode ser necessária a complementação analgésica, o que ocorre também com outros AINEs.

Os episódios de vômito e diarreia podem estar associados a fatores diversos, não tendo o presente ensaio dados suficientes para que os episódios citados estejam relacionados diretamente à administração da formulação medicamentosa.

Referências Bibliográficas

AMSDEN, G.; NAFZIGER, A.; FOULDS, G. Pharmacokinetics in serum and leukocyte exposures of oral azithromycin, 1500 miligrams, given over a 3 or 5 day period in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, v.43 (1) : 163-165p. 1999.

BEZERRA, M.M.; LIMA, V. de; ALENCAR, B.M.V.; BRITO, G.A.C.; RIBEIRO, R.A.; ROCHA, F.A.C. Bloqueio seletivo da ciclooxigenase tipo 2 inibe a reabsorção óssea inflamatória em ratos. *Revista Brasileira de Reumatologia*. v.41 (1) Jan/Fev, 2001.

BLANDIZZI, C. et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *Journal Periodontal* v. 70 (9) 960-966p. Sep., 1999.

Boletín Terapéutico Andaluz. Azitromicina y claritromicina: indicaciones. v. 10 (2), 1994.

ENGELHARDT, G. Pharmacology of meloxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory drug With an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br. J. Rheumatol*. v. 35 (1) 4-12p. 1996.

FOULDS, G.; SHEPARD, R.; JONHSON, R. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimicrob. Chemother* v. 25 (Suppl. A) 73-82p. 1990.

HARVEY, C. E.; EMILY, P. P. *Small animal dentistry*. St. Louis: Mosby, 413 p. 1993.

LINDEMANN, R.A.; ECONOMOU, J.S.; ROTHERMEL, H.: Production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human peripheral monocytes actived by periodontal bacteria and extracted lipopolysacharides. *Journal Dentistry Research*. v. 67 1131-1135p. 1998.

LIVINGSTON, A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The Veterinary Clinics of north American Small Animal Practice*, v. 30 (4) 773-782p. 2000.

MALIZIA, T. et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin. *Journal of Periodontology*. v. 68 (12) 1206-1209p. 1997.

ONO, K. et al. Important role of EP4, a subtype of prostaglandin E receptor, in osteoclast-like cell information from mouse bone marrow cells induced by PGE2. *Journal of Endocrinology*. v. 158 R1-R5, 1998.

ZANOTTI, L. BRITO, O.H. de; AGUIAR, R.; MEDEIROS, U.V. de. O uso de anti-inflamatórios não esteróides como coadjuvante no tratamento da doença periodontal: uma revisão de literatura. Disponível em:

http://www.sobrape.org.br/revista/2001/marco/uso_anti_uso_anti.html

WILLIAMS, JD. et al. Comparative in vitro activity of azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organisms. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* v. 30 27-37p. 1992.

*Sob os auspícios da Ourofino Saúde Animal LTDA.



ourofino
saúde animal