

ARISTIDES ALVES DA SILVA NETO
CIRURGIÃO-DENTISTA

**Verificação da Atividade Antimicrobiana de Associações
Corticosteróide-Antibiótico-Antifúngicas, perante
Microorganismos de Canais Radiculares.
ESTUDO "IN VITRO"**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Piracicaba da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do grau de
MESTRE em Farmacologia.

PIRACICABA - S. P.

1975

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

A meus queridos pais,

À Clarisa, minha esposa,

Lana e Everton, meus filhos

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Neder, pioneiro da Farmacologia em Odontologia, no Brasil, nossa gratidão pelo apoio e estímulo.

Ao Prof. Dr. Renato Roberto Biral, nosso agradecimento pela paciente e segura orientação que nos proporcionou.

AGRADECIMENTOS.

- Ao Prof. Dr. Zeferino Vaz, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, alto dignatário desta notável Instituição.
- Ao Prof. Dr. José Merzel, DD, Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Universidade Estadual de Campinas, pela atenção que dispensa ao ensino.
- Ao Prof. Dr. José Aristeu de Andrade, da Faculdade Federal de Odontologia de Diamantina - M.G., pela atenção e empenho concedido à nossa iniciação na carreira universitária.
- Ao Prof. Dr. Augusto Cesar, DD, Diretor da Faculdade Federal de Odontologia de Diamantina, pelo apoio e suporte financeiro.
- Ao Prof. Dr. Pedro Bertolini, que nos cedeu gentilmente o seu laboratório, acompanhou e incentivou-nos durante a realização deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Luiz Valdrighi, nossa homenagem de gratidão pelo incentivo e estímulo à pesquisa.
- À Sr^a Ivany do Carmo Guidolim Cerola, nossos agradecimentos pela atenção e orientação bibliográfica que nos proporcionou.
- Ao Prof. Guilherme Vitti, pela correção dos textos.
- Aos meus colegas do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia Aplicada à Clínica, cujo convívio encorajou-nos na realização desta tese.
- Finalmente agradeço a todos que, direta ou indiretamente, tenham contribuído para a realização deste trabalho.

S U M Á R I O

INTRODUÇÃO	Pag. 1
PROPOSIÇÃO	Pag. 6
REVISÃO DA LITERATURA	Pag. 7
MATERIAIS E MÉTODOS	Pag. 17
RESULTADOS	Pag. 23
DISCUSSÃO	Pag. 32
CONCLUSÕES	Pag. 46
RESUMO	Pag. 47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pag. 48

*

*

*

INTRODUÇÃO

Considerações sobre a ecologia oral

A cavidade oral oferece condições apropriadas de temperatura, umidade, aeração, pH, presença de células descamadas, restos alimentares e componentes nutritivos dissolvidos na saliva, que favorecem a proliferação de uma variada gama de microrganismos (NOLTE, 1971). Em média, 1 ml de saliva apresenta 700 milhões de microrganismos (BURNETT & SCHERP, 1968).

Bacteriologia das infecções pulpares

A polpa e os tecidos periapicais dos dentes hígidos, estão isentos de microrganismos (ARAUJO, W. C. & WEYNE, S. C., 1963). O órgão pulpar, quando exposto é invadido por microrganismos da flora oral, que ao agredi-lo, levam-no à pulpíte e, em muitos casos, à necrose (NOLTE, 1971).

Salientamos que os germes são de fundamental importância no estabelecimento de alterações pulpares. Polpas dentais de ratos livres de germes (germ free), quando expostas ao meio bucal, cicatrizam-se mesmo na presença de impacção alimentar; o mesmo não ocorre em animais convencionais, onde a presença de microrganismos contribui tanto para o estabelecimento de pulpites como de periapicopatias (KAKEHASHI; STANLEY & FITZGERALD, 1965).

Segundo NOLTE (1971), a invasão microbiana pode ocorrer nas seguintes condições:

1 - Acesso microbiano pela coroa dental:

a) Cárie,

- b) Procedimentos dentais,
- c) Abrasão e erosão,
- d) Malformações.

2 - Acesso microbiano pela raiz dental:

- a) Cárie da raiz,
- b) Invasão retrógada via periodontal,
- c) Anastomoses dos linfáticos pulpares com os gengivais e periodontais,
- d) Extensão de abcesso dental de dentes vizinhos.

3 - Invasão retrógada via hematogênica (efeito anacrotico).

Em geral, dos canais radiculares infectados, se isolam culturas mistas, nas quais encontramos, além de bactérias, Mycoplasmas, leveduras e protozoários. A comprovação disto é encontrada nos levantamentos apresentados por MORSE & YATES (1941), HAYES (1943), GRUCHALLA & HAMANN (1947), OSTRANDER & CROWLEY (1948), ALIN & AGREN (1954), BROWN & RUDOLPH (1957), WINKLER & VAN AMERONGER (1959), HOBSON (1959), SHOVELTON & SIDAWAY (1960), MELVILLE & SLACK (1961), CRAWFORD & SHANKLE (1961), ATKINSON & HAMPSON (1964), NEDER; NEDER & MELLO AYRES (1965), FOX & ISENBERG (1967), MEYERS; MARBHALL & ROSEN (1969), GOLDMAN & PEARSON (1969).

Apresentamos em separado, os resultados obtidos por WINKLER & VAN AMERONGER (1969), que nos permitem uma visão geral da flora dos canais radiculares.

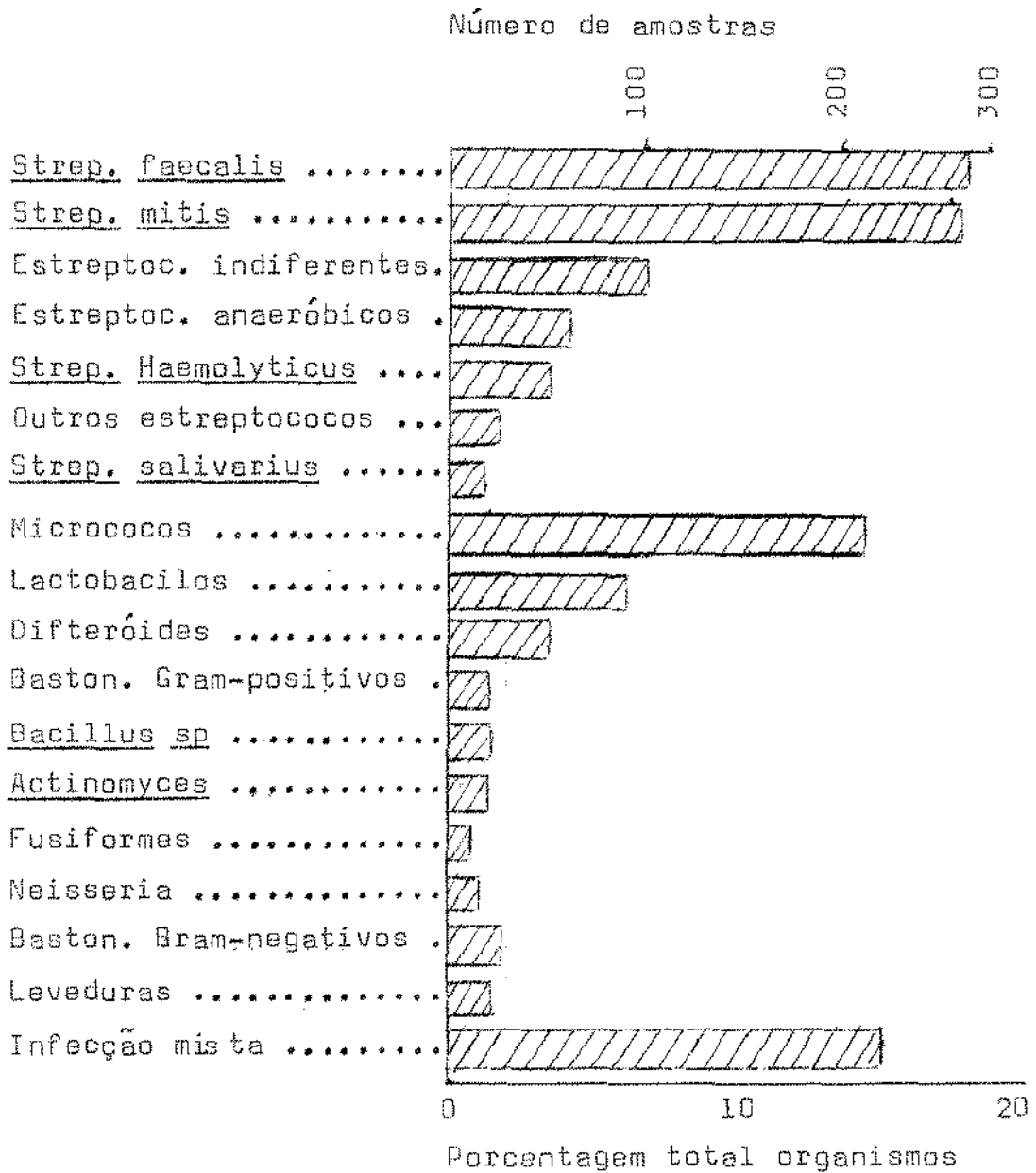


Gráfico 1 - Frequência de amostras obtidas em 1.141 culturas positivas (Dados extraídos de WINKLER & VAN AMERONGER, 1959).

O objetivo do tratamento endodôntico radical é manter, ou tornar estéreis, os canais radiculares, prevenindo a formação ou possibilitando a reparação de periapicopatias. Para alcançar tal objetivo, o tratamento endodôntico deve ser cercado de cuidados de assepsia, acompanhados de todas as medidas que possibilitem sua "desinfecção".

Baseando-se nos métodos de "desinfecção" empregados, ZERLOTTI (1959), divide a endodontia em três períodos distintos:

1º Período - Era do empirismo, vigente durante o século XVII, em que a principal preocupação era o alívio da dor.

2º Período - Era dos germicidas, que se estendeu de 1890 a 1923 e cuja preocupação era a destruição dos microrganismos dos canais radiculares.

3º Período - Era biológica, com início em 1927, até os nossos dias.

Este último período, é sobretudo, uma fase de conscientização, em que se preocupa preservar a vitalidade do tecido pulpar, ou quando não, substituir os procedimentos traumáticos e irritantes por métodos mais eficientes e menos lesivos. Percebe-se nitidamente nesse período, a preocupação pela integridade da membrana periodontal e do osso alveolar.

Atualmente, o uso de antibióticos associados a corticosteróides, é particularmente recomendado nos procedimentos endodônticos conservadores (capeamentos, curetagens pulpares) e mais recentemente, também nas biopulpectomias*, em que a principal preocupação do cirurgião-dentista, é controlar a intensidade da reação inflamatória e impedir ainda a instalação ou proliferação de microrganismos, o que contribui decisivamente para facilitar e abreviar o processo de reparação periapical.

O "coto pulpar" tem importante função na chamada "obturaçã**o** biológica" do ápice radicular, mediante formação de tecido cementóide. Todavia, em consequência da ferida cirúrgica formada, se desenvolve, na região periapical, uma reação inflamatória, que é responsável pela manifestação dos sintomas da pericementite. Este quadro é um dado clínico frequente e se manifesta por fenômenos dolorosos de duração e intensidade variáveis (VARELLA & PAIVA, 1969), que podem comprometer o sucesso da intervenção.

Outrossim, salienta KRONFELD (1955), que tão importante, quanto manter a vitalidade do "coto pulpar" e dos tecidos periapicais, é evitar, por todos os meios, a contaminação ou disseminação de agentes infecciosos, durante os procedimentos endodônticos.

Assim, a tendência atual da endodontia, é eliminar todos os métodos ou técnicas que possam ser prejudiciais à integridade dessas estruturas. Desta forma, preocupados em evitar quaisquer tipos de irritações, a maioria dos autores recomenda o uso de antibióticos associados a corticosteróides.

(*) Biopulpectomia - termo proposto inicialmente por KUTTLER (1961) e que ROTHIER (1973), imputou como significado de intervenções em polpas vivas, nas quais se torna necessário o emprego de anestesia.

Atualmente o termo assumiu o significado de pulpectomia executada em dentes portadores de polpas com vitalidade, nos quais o órgão pulpar é seccionado, aproximadamente, a um ou dois milímetros aquém do forame apical. Este método, além de determinar a formação de uma única ferida sobre o tecido pulpar, permite que as foraminas, que compõem o delta apical, fiquem obturadas naturalmente pelos remanescentes do tecido que foi removido e que é impropriamente denominado de "coto pulpar".

PROPOSIÇÃO

No presente trabalho, propusemos verificar:

a) Dentre as associações corticosteróide-antibiótico-antifúngicas estudadas, qual ou quais as mais efetivas contra os microrganismos: Streptococcus faecalis, Streptococcus salivarius, Staphylococcus aureus, Aerobacter aerogenes, Escherichia coli e Candida albicans, que ocorrem frequentemente nos canais radiculares;

b) Verificar a efetividade dessas associações, perante uma mistura de culturas oriundas de trinta canais radiculares infectados.

REVISÃO DA LITERATURA

Com o advento dos antibióticos, houve novo alento e nova perspectiva na terapêutica antibacteriana em Endodontia. Em 1944, ADAMS, que anteriormente preconizava o uso de sulfas como medicação intra-canal, recomenda o uso de penicilina. Em seguida, uma série de trabalhos são apresentados: (STERN, 1944; DUNN, 1945; GROSSMAN, 1945; SHAW; SPRAWSON, MAY, 1945; WEINER 1945; GROSSMAN, 1946; STEWART, 1946; BENDER, 1947; OSTRANDER; CROWLEY & DOWSON, 1947; POTKIN, 1947; BUCHBINDER, 1947; BUCHBINDER & SCHWARTZ, 1948). A maioria delineava a penicilina como medicação de escolha, graças a sua eficiência na "desinfecção" dos canais radiculares, poucas evidências de pericementites medicamentosas e rápida recuperação dos tecidos afetados.

Estudos complementares, para avaliar a efetividade da nova medicação, revelam, contudo, resultados pouco favoráveis. BARTELS & BUCHBINDER (1945) parecem ter sido os primeiros a observar a resistência das leveduras e salientaram que isto era um dos pontos negativos da antibióticoterapia. CROWLEY & HARNER (1947) verificaram que 90% dos estreptococos esverdecentes eram sensíveis à penicilina, porém 90% dos hemolíticos e inertes eram resistentes à droga.

TULACEK & TILDEN (1947) notaram que os estreptococos isolados dos canais radiculares eram acentuadamente resistentes à penicilina e, dentre eles, os enterococos e lactobacilos, sendo maior a resistência, quando estes microrganismos estavam associados.

GROSSMAN (1948) comprovou a resistência das Pseudomonas aeruginosas, Bacillus subtilis e Escherichia coli, frente à penicilina.

PEAR (1946), BARTELS & BUCHBINDER (1949) testaram a

estreptomicina contra germes de canais radiculares e observaram que era ativa, em casos de germes penicilino-resistentes, embora não o fosse contra organismos Gram-positivos comuns.

GROSSMAN & STEWART (1949) depois de constatarem a pouca eficácia do emprego isolado da penicilina, na destruição de microrganismos Gram-negativos, empregaram a combinação de penicilina-estreptomicina, em base de óleo de amendoim. Com esta medicação, obtiveram em 150 casos, após uma ou duas aplicações, 135 casos de culturas negativas (90%). Observaram, porém, que a medicação era ineficaz, quando os canais estavam infectados por Candida albicans.

BENDER & SELTZER (1950) testando a associação penicilina-estreptomicina, verificaram que os enterococos, estreptococos do tipo alfa e leveduras persistiam nos canais radiculares. Para combater as leveduras, SELTZER; BENDER; CHRISTIAN (1950) usaram a inclusão de um composto do amônio-quaternário ("Octimet") na citada combinação. Admitiram que a medicação apesar de eficaz, irritava o periápice.

Ainda no mesmo ano, BENDER & SELTZER estudaram a associação Cloranfenicol-estreptomicina, observando que um grande número de bactérias era destruído, com apenas uma aplicação, inclusive os enterococos. Entretanto, meses mais tarde, os mesmos autores (1950a) demonstraram a vantagem de se conservar a penicilina na citada combinação. Testaram, nesse mesmo trabalho, o antibiótico "Bicillomycin", no combate a leveduras, contudo, diante de sua ineficácia, foram de parecer favorável por agentes químicos não irritantes.

KEENEY; AJELLO & LANKFORD (1944) observaram o poder dos sais de ácidos graxos sobre as leveduras, dentre eles o caprilato de sódio foi o mais ativo.

Novas combinações são propostas, algumas delas de real

valor, como por exemplo, a penicilina-bacitracina (EAGLE & FLEISCHMAN, 1948; BACHMAN, 1949), testada no combate à sífilis.

Em seguida, surge a penicilina G potássica, capaz de manter-se ativa por um período bem mais amplo, sem perder as suas propriedades. Outros veículos foram testados. O silicone DC 200 reunia importantes qualidades, que o tornaram de fácil aplicação, capaz de manter-se estável por um ano.

De posse destas informações e baseado no princípio de que nenhum antibiótico possuía espectro anti-bacteriano suficientemente tão amplo, capaz de destruir todos os microrganismos presentes nos canais radiculares, GROSSMAN (1951) constituiu uma das primeiras pastas poliantibióticas, para uso endodôntico, cuja composição apresentamos a seguir;

Penicilina G. potássica	1 000 000	U.I.;
Bacitracina	10 000	U.I.;
Sulfato de estreptomicina	1	g;
Caprilato de sódio	1	g;
Silicone DC 200	3	cm ³ ;

Avaliando a atividade da nova medicação, o autor obteve, em 250 casos, 162 casos, ou seja 65% de culturas negativas, após uma única aplicação; 233 casos (93%) de culturas negativas, com duas aplicações e apenas 17 casos necessitaram de quatro tratamentos, para se obter culturas negativas.

Não se registraram irritações periapicais clinicamente detectáveis, nem interferências com a "reparação óssea".

Contudo, em 1956, o mesmo autor afirmava que a atividade do caprilato de sódio, poderia ser superada pela nistatina. De fato, em 1958, afirma GROSSMAN que a droga suplantou o primeiro fungicida na fórmula PBSC. Já em 1967, admitia o poder irritante da nistatina e testava outros agentes fungicidas,

para obtenção de uma droga que fosse realmente efetiva e menos tóxica para os tecidos periapicais. Dentre os fungicidas testados pelo autor, a nifuroxima foi o único agente que não causou nenhum grau de irritação, quando usado em concentração adequada (0,1%).

A década de 1950, foi para a endodontia a era de proliferação das pastas poliantibióticas, surgindo, nesta época, os antibióticos de amplo espectro.

HOLST (1951) testou alguns deles em endodontia com bons resultados.

BENDER & SELTZER (1952) combinaram a penicilina G procaína, estreptomocina, cloranfenicol e o caprilato de sódio. Segundo os autores, esta medicação era efetiva em 97% dos casos, requerendo em média 1,1 curativos para obtenção de culturas negativas.

STEWART (1953) aproveitando-se das propriedades fungicidas e antibacterianas do anti-histamínico "Perazil", combinou-o com a penicilina G potássica e o cloranfenicol. Observou, "in vitro", que a associação era ativa contra Candida albicans, Escherichia coli e Streptococcus faecalis. Empregando esta medicação, obteve culturas negativas em 96% dos casos, após o primeiro tratamento; somente, em quatro, foram necessárias duas aplicações da combinação. Ressalta, ainda, a proteção oferecida pelo anti-histamínico, em casos de sensibilidade à penicilina.

ALIN & AGREN (1954) testaram a resistência dos microrganismos envolvidos em infecções odontogênicas, frente à sulfa e aos antibióticos, penicilina, estreptomocina, aureomicina, cloromicetina e a terramicina, verificando que os germes eram mais sensíveis aos dois últimos antibióticos, seguidos da penicilina e aureomicina, sendo a estreptomocina e a sulfa os me-

nos eficientes.

JURGENSEN; CHAGAS & ZÉBRAL (1955) recomendavam como medicação tópica intra-canal a associação de tetraciclina, beta-naftol-diadermina. Posteriormente (1957), JURGENSEN acrescentava a glicerina à combinação, visando torná-la mais fluida.

HARDER (1956) menciona bons resultados obtidos com a combinação de cloranfenicol e o fungicida Cloranfenicone. Segundo o autor, a medicação foi efetiva em uma série de 96 dentes infectados.

HOLST (1956) baseando-se em vários trabalhos sobre o uso local da combinação neomicina-bacitracina (Nebacetin), testou-a como curativo de demora em endodontia com relativo sucesso. Contudo, acrescentava que a medicação requeria ainda maiores estudos para sua aprovação.

POHTO & PARMALLA (1958) testaram "in vitro" a associação cloranfenicol, neomicina e bacitracina. Os testes de sensibilidade antibiótica revelaram que 48,3% das amostras eram resistentes ao cloranfenicol; 12,6% resistentes à neomicina e bacitracina e, finalmente, 7,27% resistentes à combinação. A associação neomicina e bacitracina, foi avaliada em 624 tratamentos; cloranfenicol testado isoladamente em 54 tratamentos e em 101 casos a associação proposta acima. Os estudos demonstraram que a combinação neomicina-bacitracina, foi a que menor índice de insucesso apresentou (0,5%), sendo por isso eleita como medicação de escolha.

WOLFSOHN (1958) testou "in vitro" 18 fórmulas farmacêuticas usadas como medicação intra-canal. Dentre os poliantibióticos, as fórmulas de GROSSMAN (1951) e BENDER & SELTZER (1952), produziram halos de inibição equivalentes; melhores resultados foram obtidos com a combinação penicilina benzatina, cloranfenicol, anti-histamina, propileno-glicol e lidocaína,

proposta por STEWART (1954). Resultados discretos foram obtidos com a tetraciclina e com a combinação terramicina-cortisona.

RUBBO; REICH & DIXSON (1958), tentando preencher todos os requisitos que se exige de uma medicação intra-canal, propuseram a associação de neomicina, bacitracina, sulfato de polimixina B, um composto fungicida, o A-163(5-cloro-2(p-dietilamino-etoxifenil) benzotiazol tartarato), nor-adrenalina e sorbitol, denominada A.T.F. (Tripla fórmula antibiótica). Segundo seus autores, a nova medicação era ativa contra bactérias e leveduras, sem ser lesiva para os tecidos, sendo ainda altamente difusível pelos canalículos dentinários e, bacteriologicamente, mais ativa que as pastas poliantibióticas PBSC (GROSSMAN, 1951), PSCC de BENDER & SELTZER (1952), ACB (SULLIVAN & JOLLY, 1955) e o paramonoclorofenol canforado.

HOBSON (1959) realizou um estudo comparativo entre os antibióticos, penicilina, estreptomina, cloranfenicol, terramicina e as combinações PBSC de GROSSMAN e penicilina-creosoto. Dentre as drogas testadas, a associação penicilina forneceu melhores resultados, devido a sua rapidez de ação no combate aos agentes infectantes dos canais radiculares, sendo ainda, segundo o autor, absolutamente inerte para os tecidos periapicais.- Ainda nesse trabalho, constatou que o caprilato de sódio presente no PBSC de GROSSMAN, somente retarda o crescimento dos fungos, em vez de eliminá-los.

ZELDOW (1959) testou as combinações de penicilina-bacitracina-estreptomina e nistatina (PBSN); polimixina-bacitracina-neomicina e nistatina (PBN²) e o para-monoclorofenol canforado, para verificar qual era a medicação intra-canal mais efetiva. Concluiu, que dentre as medicações testadas não havia diferenças significantes.

Com o aparecimento de novos antibióticos, GROSSMAN (1960) usou experimentalmente a combinação de sulfato de canamicina e rifuroxima, verificando que a mesma é efetiva e clinicamente não irritante, contudo, ressaltava a necessidade de se efetuar melhores estudos, para que a associação pudesse ser indicada em endodontia.

TORNECK (1961) implantou em "hamsters" tubos de polietileno, contendo em seu interior as seguintes substâncias usadas como medicação tópica intra-canal em endodontia; para-monoclorofenol canforado, creosoto, eugenol, fenol, formocresol, cresatina, solução 1, 2, 3 (creosoto, uma parte; fenol, duas partes; eugenol três partes, pasta poliantibiótica de GROSSMAN (PBSC); EDTAC de OSTBY, solução aquosa de penicilina G e, finalmente, uma solução salina. Verificou, com exceção da solução salina, que todos os medicamentos foram irritantes para os tecidos, sendo o EDTAC e a penicilina fracamente irritantes; a cresatina, o para-monoclorofenol canforado e o PBSC, com potencial de irritação intermediário; os demais medicamentos revelaram-se fortemente irritantes.

ZELDOW & INGLE (1962) depois de verificarem a notável resistência dos estreptococos e estafilococos, particularmente diante do uso de penicilina e tetraciclina, passaram a preconizar o uso de antibióticos em endodontia, precedidos de antibiograma do material colhido dos canais radiculares. Compartilham de idêntico pensamento, SLACK (1953), GOLDMAN & PEARSON (1962, 1969), ENGSTRÖM (1964), MELLO et alii (1965) e finalmente FOX & ISENBERG (1967).

Todavia, nos casos de biopulpectomia, a principal preocupação do clínico deve ser a atenuação dos fenômenos inflamatórios e exsudativos, que poderiam comprometer o sucesso dessas intervenções.

Contudo, não pode ser ignorada a possibilidade de contaminação microbiana a que estão sujeitos tais procedimentos endodônticos. Desta forma, o uso isolado de glicocorticóides, seria contra-indicado, pois segundo WOLFSOHN (1954), STEWART & CHILTON (1958), KIRYATI (1958) e KOFMAN & KOFMAN (1962) estas drogas, quando usadas isoladamente, poderão determinar a exacerbação dos processos infecciosos, por diminuição das resistências orgânicas locais.

Outrossim, torna-se necessário a sua associação a substâncias com propriedades anti-infecciosas e de baixa citotoxicidade.

Destas substâncias anti-microbianas, os antibióticos, particularmente os de largo espectro, tem sido até agora, os que melhores resultados produziram, quando associados aos corticosteróides. KOFMAN & KOFMAN (1962), RAPHAEL (1969), falam em potenciação de ação, quando se associam ambas as drogas.

Assim, este tipo de associação medicamentosa tem sido proposta em endodontia por diversos autores como: RAPOPORT & ABRANSON (1958), GALLUZZO & BELLOME (1959), DELIBEROS (1962), FIDRE-DONNO & BAUME (1963), SCHROEDER (1965), COWAN (1966), MAISTO & MARESCA (1969), LEIBUR (1970), CLARK (1971), HOLLAND et alii (1971), LAKSHAMANAN (1973) e finalmente LEIBUR (1973), nos casos de pulpotomias e curetagens pulpares, bem como na prevenção dos fenômenos dolorosos verificados nas pericementites pós-operatórias, nos casos de biopulpectomias.

WOLFSOHN (1954) usou uma suspensão salina de acetato de hidrocortisona, para prevenir as pericementites pós-pulpectomias. Injetou 5 cm³. da droga via canal dos dentes tratados pela eletro-esterilização, verificando a redução e eliminação de severas reações inflamatórias secundárias na membrana peridontal apical, após o tratamento. Contudo, ressaltou que o uso

da droga em presença de infecção, parece produzir uma exacerbação da enfermidade. Talvez devido a este último aspecto, acrescentou que seriam ainda necessários outros ensaios, para avaliar a efetividade da hidrocortisona em combinação com outras drogas usadas em endodontia.

GONÇALVES (1964) usou com bastante sucesso uma pasta composta de 1% de corticosteróide e 3% de Lecurmicina, na prevenção das pericementites que se seguiam à pulpectomia. A medicação era introduzida no canal radicular, logo após o preparo mecânico, sendo removida na sessão seguinte, quando se obturava o canal radicular.

VARELLA et alii (1965) fizeram um estudo comparando o pós-operatório de dentes que foram pulpectomizados e medicados com eugenol (22 dentes) e outro grupo (31 dentes), no qual usaram como curativo de demora, uma associação de corticóide e antibióticos. No primeiro caso, os resultados satisfatórios foram de 28,6%, ao passo que no grupo onde foi usada a associação, obteve-se ótimos resultados em todos os casos tratados.

Novamente VARELLA; PAIVA & VILLA (1966) usaram como curativo de demora uma associação de antibióticos (cloranfenicol, neomicina e tetracilcina) e prednisolona a 2,5%, com a qual obtiveram a prevenção de complicações periapicais secundárias à pulpectomia imediata.

MARESCA (1968) verificou que a aplicação de corticosteróide-antibiótico sobre a ferida pulpar, durante quatro a sete dias, não provoca inibição irreversível da dentinogênese.

HOLLAND et alii (1969) tentando conseguir uma medicação ideal para ser usada como curativo de demora nos casos de biopulpectomias, realizaram um estudo comparativo com a solução de para-monoclorofenol e com o Furacin associado a corticosteróide.

MATERIAL E MÉTODOS

01 - Especificação das amostras

Para a realização dos testes de sensibilidade a que nos propusemos verificar, trabalhamos com culturas padrões e com culturas oriundas de canais radiculares, constituídas de uma mistura de amostras de 30 canais infectados, microbiologicamente denominada de "coquetel de microrganismos".

02 - Culturas padrões

Trabalhamos com culturas padrões fornecidas pelo Instituto Zimotécnico da Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz" - U.S.P.. Foram testadas a sensibilidade dos Streptococcus faecalis, Streptococcus salivarius, Staphylococcus aureus, Aerobacter aerogenes, Candida albicans e Escherichia coli, todos de comprovada ocorrência nos canais radiculares.

03 - Coquetel de microrganismos

As amostras com as quais elaboramos o "coquetel" de microrganismos, foram provenientes de pacientes da clínica endodôntica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-U.E.C.-SP.

04 - Colheita de amostras

A colheita do material séptico dos canais radiculares, foi feita com cones de papéis estéreis, conforme recomenda GROSSMAN (1956), e imediatamente eram transferidas para tubos de

culturas contendo meio líquido de Tioglicolato U.S.P. (Oxoid).

Após a incubação por 72 horas, à temperatura de 37°C, observou-se pela turvação de caldo de cultura e crescimento de germes em todos os tubos.

05 - Preparo do "coquetel" de microrganismos

Para constituição do "coquetel" de microrganismos, adotamos a técnica recomendada por SOLÉ-VERNIN (1961), com algumas modificações. Assim, tomamos pipetas graduadas e estéreis de 1 ml e transferimos de cada um dos 30 tubos contendo culturas positivas, 0,1 ml para Elermayer, contendo 25 ml de sangue desfibrinado e estéril de coelho jovem, normal. Após cada inóculo, procuramos incorporá-lo ao sangue mediante agitação do frasco. Em seguida, as amostras contidas no sangue, foram armazenadas em geladeira.

06 - Semeadura das culturas e antibiograma

Numa primeira fase, transferimos todas as amostras para tubos contendo meio líquido de Tioglicolato, U.S.P. e as incubávamos por 48 horas, à temperatura de 37°C. A seguir, procurávamos verificar as densidades das suspensões, que revelaram aproximadamente as mesmas concentrações, aliás apropriadas para nosso trabalho.

Com os cuidados de assepsia, mantidos em todas as fases, transferíamos individualmente 0,1 ml de cada amostra para placas de Petri, contendo Agar, Soja e Triptone. Após este procedimento, homogenizávamos o inóculo com uma alça de Drigalski. Em cada placa inseríamos, equidistantemente, três cilindros de

porcelana Oxford estéreis; após o que, depositávamos, cuidadosamente 0,5 ml de uma das preparações medicamentosas. Concluída esta operação, procedíamos à toda identificação pertinente ao experimento e incubávamos as placas de Petri aerobicamente a 37°C, por 48 horas.

Transcorrido esse tempo, procedíamos à mensuração dos halos de inibições, com o auxílio de um paquímetro.

07 - Número de experiências

Visando minimizar a margem de erros inerentes a essa pesquisa, repetimos cada experimento por 10 vezes, e os resultados estão apresentados em forma de médias aritmética.

08 - Meios de culturas

01 - Tioglicolato U.S.P. (Oxoid)

Extrato de lêvedo	5,0	g
Triptona	15,0	g
Dextrose	5,5	g
Tioglicolato de sódio .	0,5	g
Cloreto de sódio	2,5	g
I-Cistina hidrocloreto.	0,5	g
Resarzurina	0,001	g
Agar nº 2	0,5	g
Água destilada q.s.p. .	1 000	ml
pH aproximadamente	7,1	

02 - Agar Triptona Soja (Oxoid)

Triptona (Oxoid L42)..... 15 g
Peptona soja (Oxoid L44). 05 g
Cloreto de sódio 05 g
Agar 15 g
Água destilada q.s.p. ... 1 000 ml
pH aproximadamente 7,3

09 - Associações Corticosteróide-antibiótico-antifúngicas e suas composições

01 - Medicação A

Cada gramo contém:

Hidrocortisona 0,010 g
Tirotricina 0,001 g
Cloreto de dodecil-dioxie
til-benzil-amônio 0,010 g
Excipiente (em emulsão hi
dro-oleosa 1,000 g

02 - Medicação B

Cada gramo de pomada contém:

Acetonil-triamecinolona 1,0 mg
Neomicina base 2,5 mg
Gramicidina 0,25 mg
Nistatina 100.000,00 U.
Excipiente Gel de Petro
lato e Polietileno q.s.p. 1,00 g

03 - Medicação C

21-acetato de 9-alfa-flúor-
16-metileno prednisolona .. 1,00 mg
Sulfato de gentamicina 1,67 mg
5-cloro-8-hidroxiquinolina. 5,00 mg
Excipiente não gorduroso
q.s.p. 1,00 g

04 - Medicação D

Cada gramo de pomada contém:

Pimaricina 10,00 mg
Sulfato de neomicina. 5,00 mg
Dexametasona..... 1,00 mg

05 - Medicação E

Sulfato de polimixina B.20 000 U.S.P.

Prednisolona 10,00 mg
Aminobenzoato de butila. 5,00 mg
Iodoclororixiquinoleina. 30,00 mg
Excipiente não gorduroso
q.s.p. 1,00 g

06 - Medicação F

Cada gramo contém:

Acetato de metil-prednisolona .. 2,5 mg
Sulfato de neomicina 5,00 mg
Metil-parabensoato 4,00 mg
Butil-p-hidroxibenzoato 3,00 mg
Veículo exclusivo (lípidos sintéticos) q.s.p. 1,00 g

- 01 - Medicação A - Cohortan (pomada) Boehringer
Ingelheim;
- 02 - Medicação B - Oncilon-A "M" (pomada) Squibb
Indústria Química S/A;
- 03 - Medicação C - Pan-Emecort (creme) Merck S/A
Indústrias Químicas;
- 04 - Medicação D - Pimafucort (pomada) Laborató-
rios Byk Ltda;
- 05 - Medicação E - Predmicin (creme) - E M S - In-
dústria Farmacêutica Ltda;
- 06 - Medicação F - Neo-medrol Veriderm Upjohn -
Produtos Farmacêuticos Ltda.

*

*

*

RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em forma de quadro e gráficos e indicam a média aritmética de dez experimentos realizados para verificação da sensibilidade antimicrobiana dos microrganismos.

QUADRO I - Médias dos halos de inibição verificados em milímetros frente a culturas padrões e o "coquetel" de microrganismos.

MEDICAMENTOS	Strep. faecalis	Strep. Salivarius	Staph. aureus	E. coli	C. albicans	A. aerogenes	Coquetel
A	0,45	0,00	2,67	1,12	1,12	0,34	0,12
B	0,12	0,56	4,34	2,00	2,12	0,78	0,12
C	8,00	10,34	8,00	7,34	10,12	4,23	5,67
D	0,00	0,00	1,34	0,56	0,45	0,78	0,45
E	2,78	1,78	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00
F	6,00	5,45	4,00	4,78	2,23	2,12	0,34

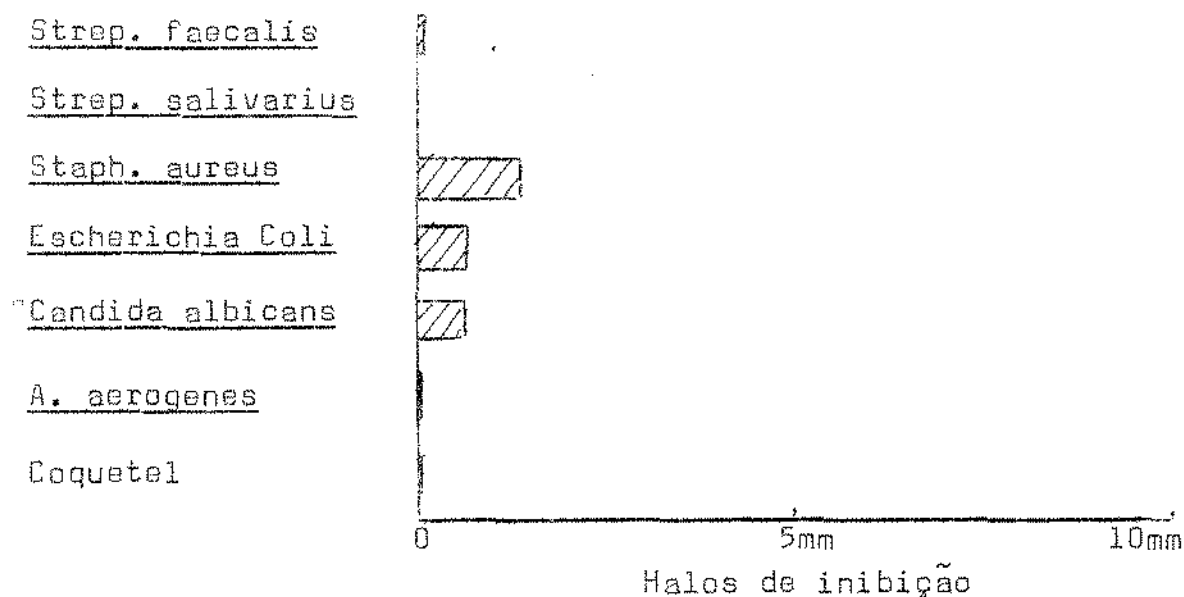


Gráfico 2 - Representação gráfica das médias dos halos de inibição, obtidos em experiências realizadas "in vitro" com a associação A.

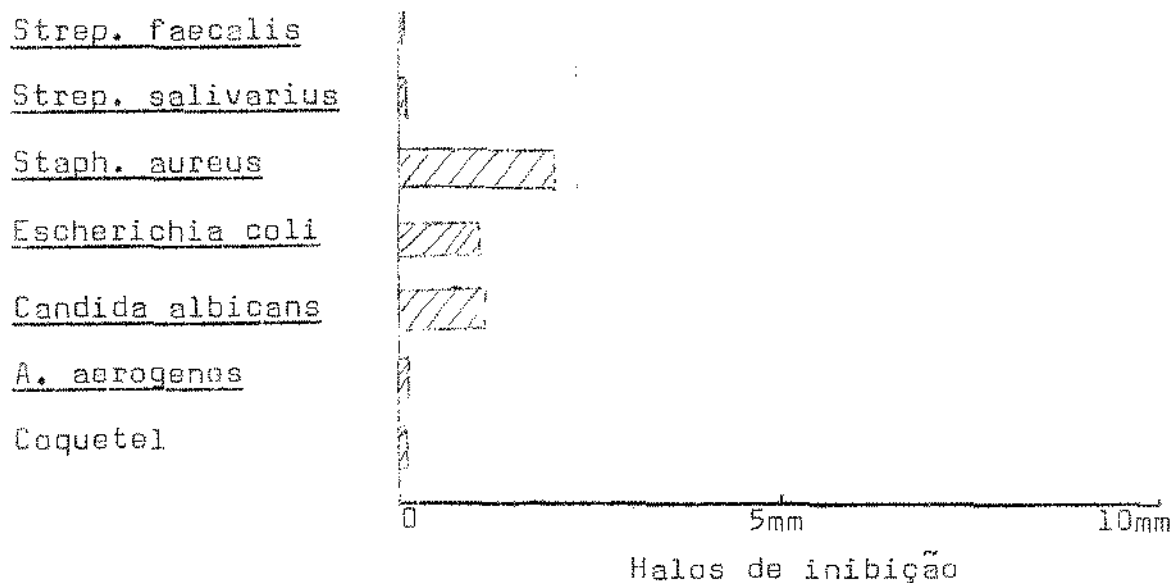


Gráfico 3 - Representação gráfica das médias dos halos de inibição, obtidos em experiências realizadas "in vitro" com a associação B.

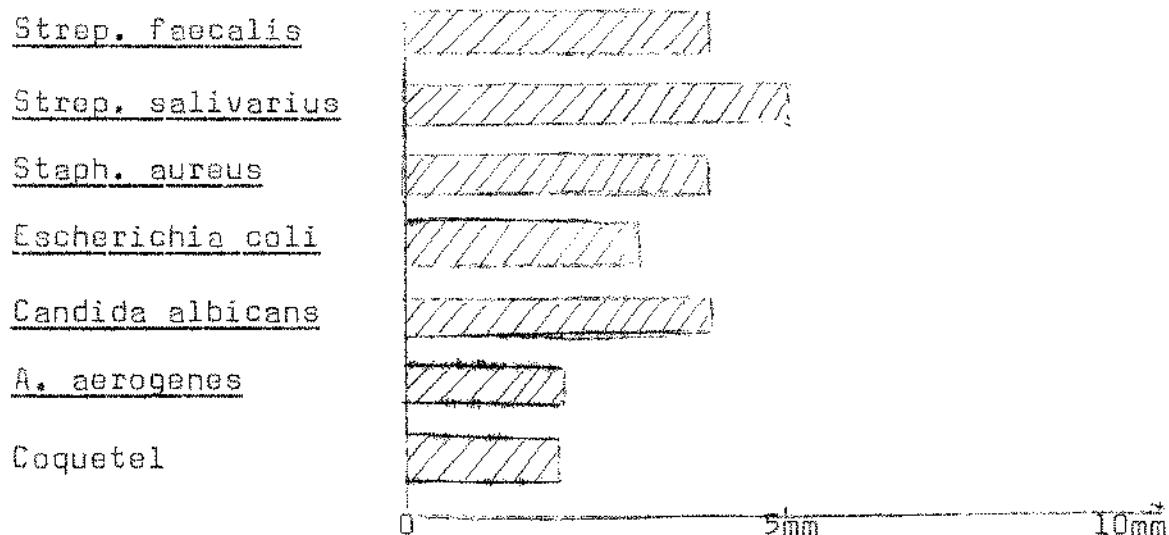


Gráfico 4 - Representação gráfica das médias dos halos de inibição, obtidos em experiências realizadas "in vitro" com a associação C.

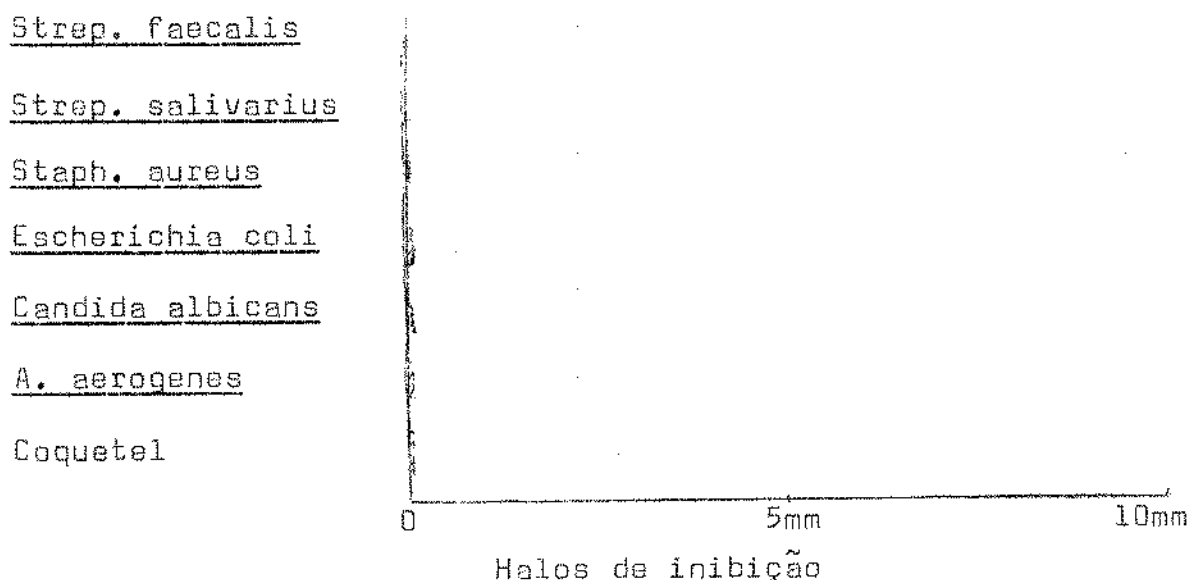


Gráfico 5 - Representação gráfica das médias dos halos de inibição, obtidos em experiências realizadas "in vitro" com a associação D.

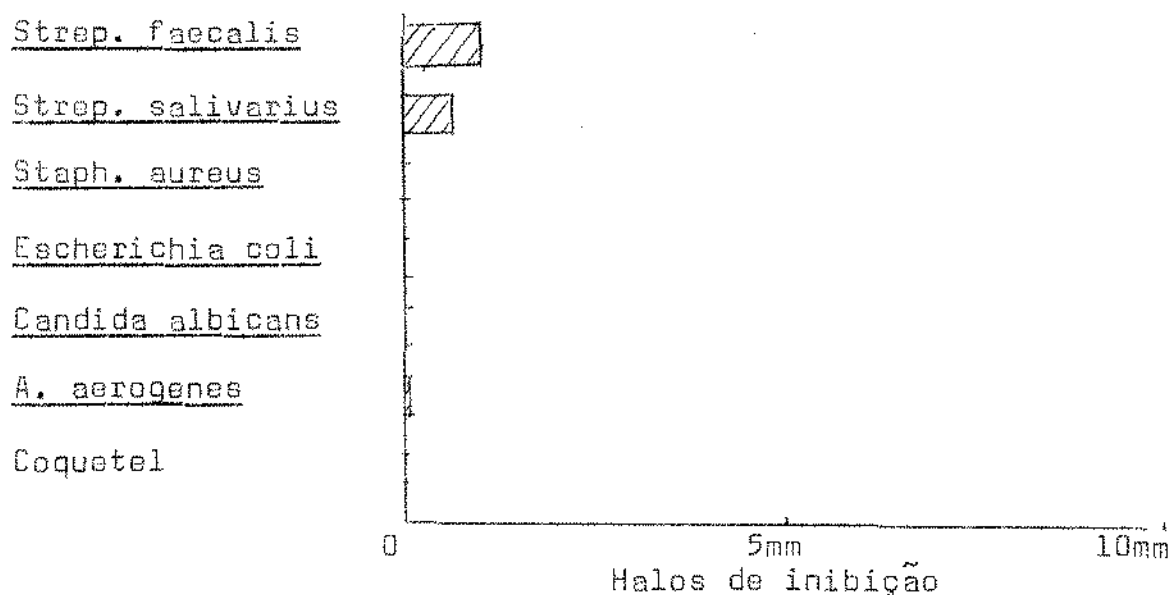


Gráfico 6 - Representação gráfica das médias dos halos de inibição, obtidos em experiências realizadas "in vitro" com a associação E.

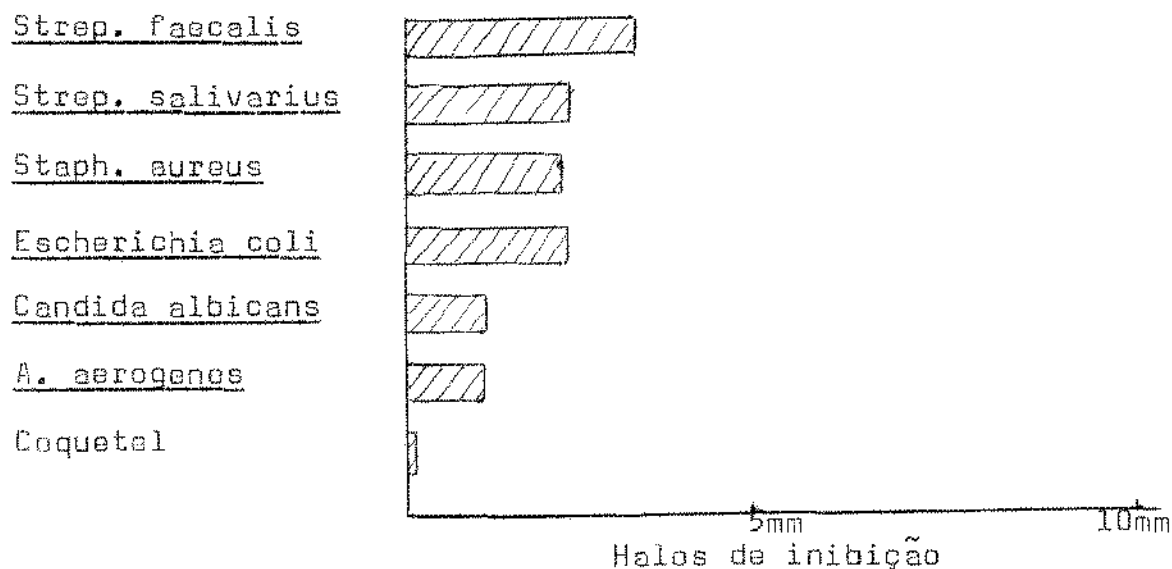


Gráfico 7 - Representação gráfica das médias dos halos de inibição, obtidos em experiências realizadas "in vitro" com a associação F.

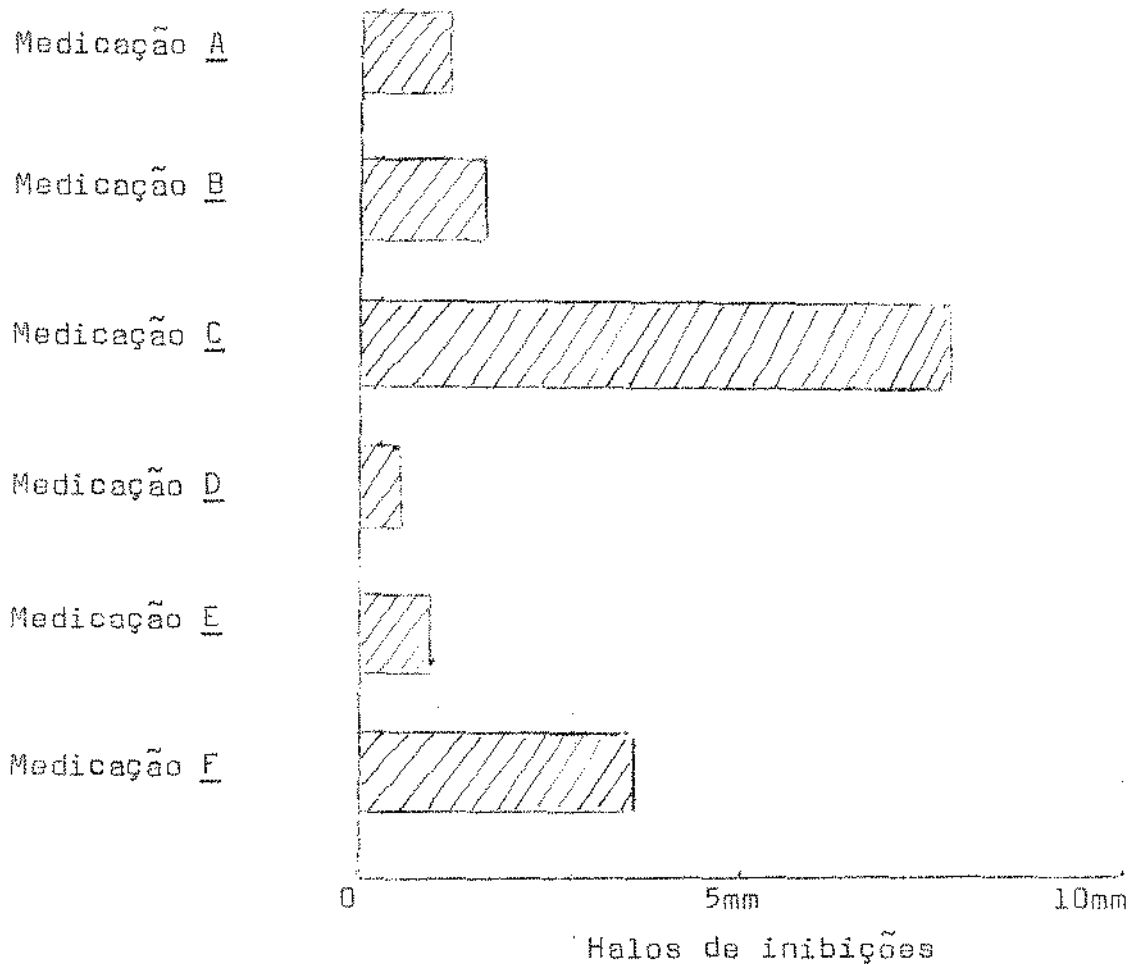
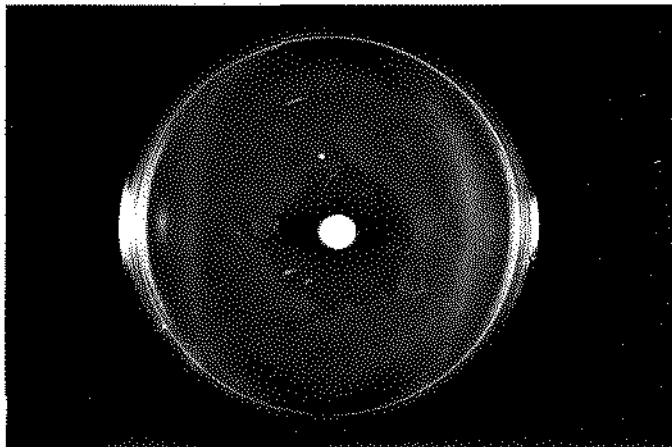
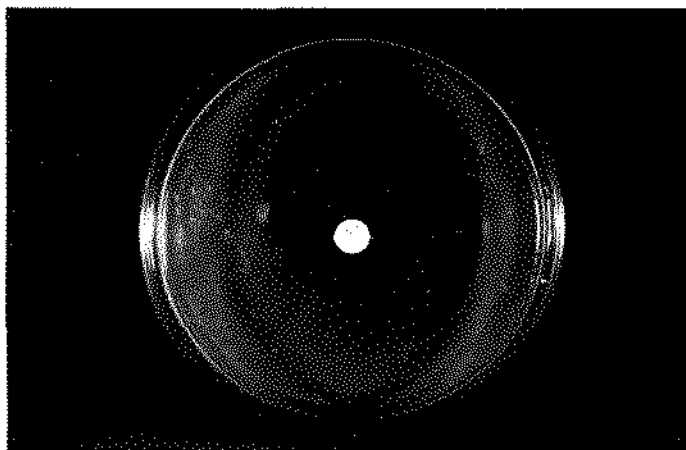


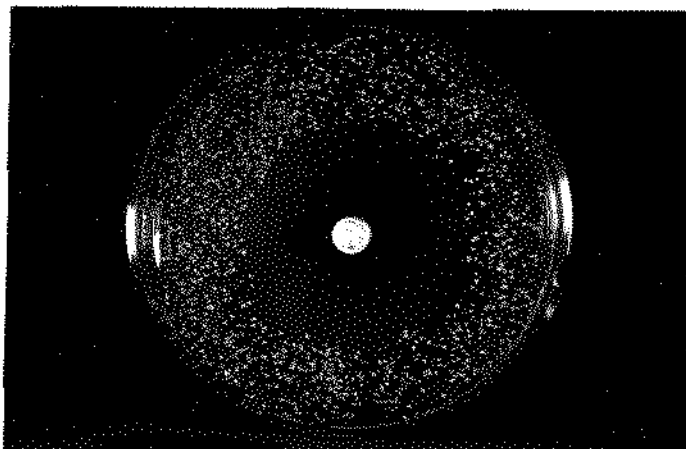
Gráfico 8 - Representação gráfica das médias dos halos de inibições (mm), obtidos em experiências realizadas "in vitro" com seis associações corticosteróides-antibiótico-antifúngicas frente a culturas padrões e o coquetel de microrganismos.



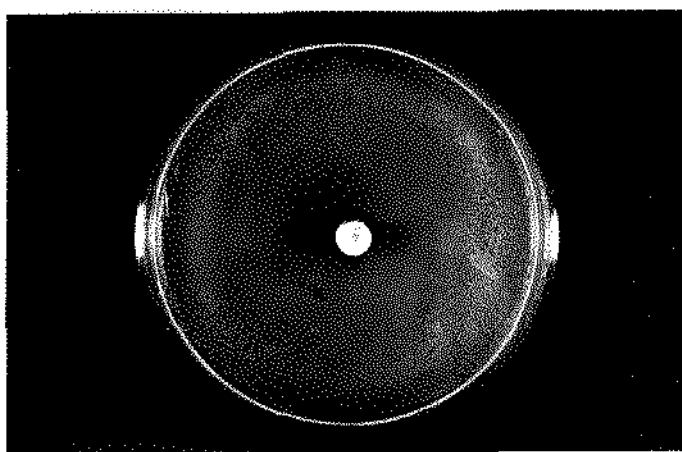
Fotografia 1 - Halo de inibição obtido com a medicação C, frente a Strep. faecalis, semeados em Agar Triptona Soja, após 48 horas de incubação à temperatura de 37°C.



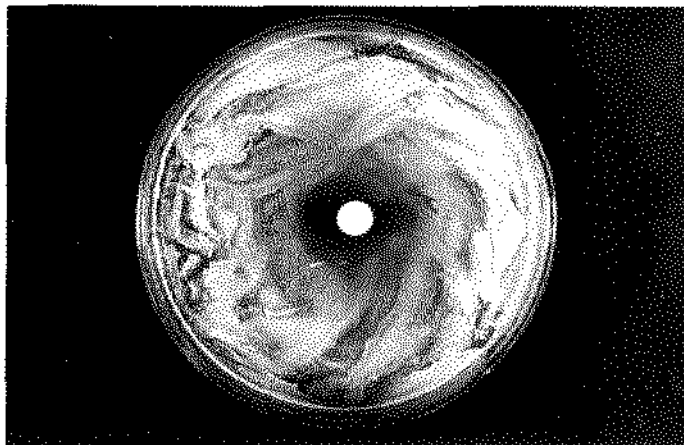
Fotografia 2 - Halo de inibição obtido com a medicação C, frente a Strep. salivarius, semeados em Agar Triptona Soja, após 48 horas de incubação à temperatura de 37°C.



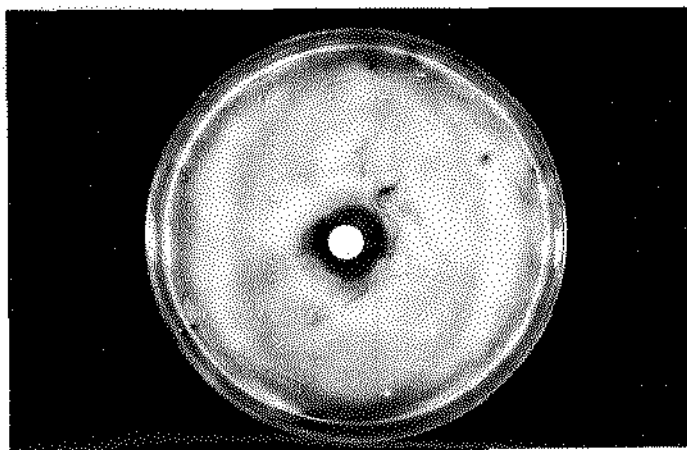
Fotografia 3 - Halo de inibição obtido com a medicação C, frente a Staph. aureus, semeados em Agar Triptona - Soja, após 48 horas de incubação à temperatura de 37°C.



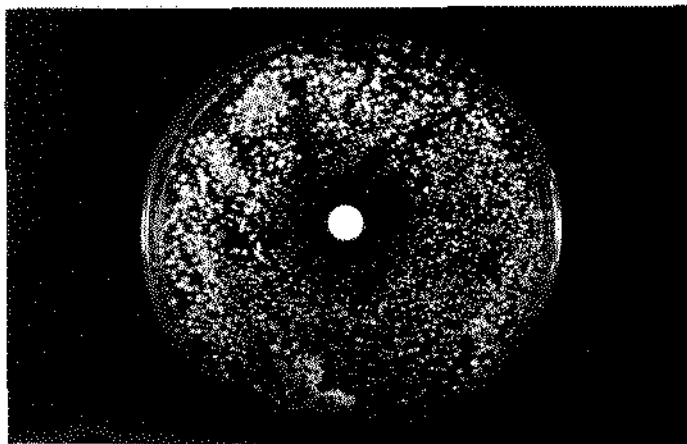
Fotografia 4 - Halo de inibição obtido com a medicação C, frente a Escherichia Coli, semeados em Agar Triptona Soja, após 48 horas de incubação à temperatura de 37°C.



Fotografia 5 - Halo de inibição obtido com a medicação C, frente a Candida albicans, semeados em Agar Triptona Soja, após 48 horas de incubação à temperatura de 37°C.



Fotografia 6 - Halo de inibição obtido com a medicação C, frente a Aerobacter aerogenes, semeados em Agar Triptona Soja, após 48 horas de incubação à temperatura de 37°C.



Fotografia 7 - Halo de inibição obtido com a medicação C, frente ao Coquetel de canais, semeados em Agar Tripton Soja, após 48 horas de incubação à temperatura de 37°C.

DISCUSSÃO

De acordo com o objetivo a que nos propusemos, abordaremos as medicações estudadas, preocupando-nos, exclusivamente, com o componente antibiótico e antifúngico das associações.

Associação A

Os componentes antimicrobianos desta associação são: Tirotricina e o Cloreto de dodecil-dioxietil-benzil amônio.

Tirotricina é um antibiótico do grupo dos polipeptídeos, de espectro reduzido e de ação predominantemente bactericida (LITTER, 1970). É composta de 20% de gramicidina e 80% de tirocidina. O antibiótico é ativo contra bactérias Gram-positivas, alguns cocos Gram-negativos e fracamente ativa contra leveduras (GROSSMAN, 1970).

Em Odontologia e particularmente em endodontia, tem sido pouco utilizada (SOMMER; USTRANDER & CROWLEY, 1966). GROSSMAN (1970), não obteve bons resultados, quando empregou a tirotricina contra a flora de canais radiculares.

Cloreto de dodecil-dioxietil-benzil-amônio é uma substância sintética, derivada do amônio-quaternário (BERSCH & ANTUNES, 1967), dotada de ação intensa sobre a tensão superficial, possuindo atividade contra germes Gram-negativos, Gram-positivos e fungos. Segundo GROSSMAN (1970), os compostos do amônio-quaternário são compatíveis com a penicilina e outros antibióticos, ampliando o espectro de ação destes.

Este composto do amônio, não tem sido empregado na "desinfecção" de canais radiculares. SELTZER; BENDER & CHRISTIAN (1950) e GROSSMAN (1967), testaram outros sais de amônio,

particularmente contra leveduras, contudo os resultados apresentados foram pouco animadores.

Em associação, foram empregadas por BERSCH & ANTUNES (1967), SILVA (1968), TOLENTINO (1969) e TEIXEIRA (1973), em várias afecções dermatológicas, com excelentes resultados.

Apesar dos autores mencionarem a atividade do antibiótico e do derivado do amônio-quaternário, diante de microrganismos Gram-negativos, bem como, sobre as leveduras, os halos de inibições produzidos, por essa medicação frente aos Strep. faecalis, Strep. salivarius, E. coli, A. aerogenes e C. albicans, foram inexpressivos.

Sobre o "coquetel" de microrganismos, a medicação produziu diminuto halo de inibição. Desta forma seu uso como curativo intra-canal, parece não ser indicado. Some-se a estes fatores o fato de que a associação é encontrada em forma de pomada.

Associação B.

As associações B, D e F, têm como medicação antibiótica básica a neomicina, na primeira está associada a gramicidina e a nistatina.

A neomicina foi isolada por WARKSAMAN & LECHEVALIER, em 1949, do Streptomyces fradiae (MINGÓIA, 1967).

É um antibiótico de amplo espectro do grupo dos aminoglicosídeos. Segundo GOODMAN & GILMAN (1973) os microrganismos Gram-negativos altamente sensíveis ao antibiótico são: Escherichia coli, Aerobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Pasteurella, Proteus vulgaris, Salmonella, Shigella, Haemophilus influenzae, Naesseria meningitidis, Vibrio comma e Haemophilus

pertussis. Entre os Gram-positivos sensíveis citam-se o Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, Listeria monocitogenes, Mycobacterium tuberculosis.

LITTER (1970) salienta que o gênero estreptococos é pouco sensível à neomicina, não atuando contra Pseudomonas aeruginosa, Rickettsias, vírus e protozoários. Segundo esse mesmo autor, é eficaz contra certos microrganismos resistentes à estreptomicina, não sendo afetada por exsudatos, enzimas ou produtos do crescimento bacteriano. Segundo GROSSMAN (1970) ocorre sempre sinergismo de ação, quando esse antibiótico é associado à bacitracina, penicilina, estreptomicina e polimixina.

Segundo RAPHAEL (1969) a neomicina é um antibiótico para uso especificamente tópico, devido a sua baixa absorção cutânea e a relativa ausência de irritação local. Salienta o autor, que a associação desta a corticosteróides é justificada pela evidência experimental de potenciação entre essas substâncias.

ORTEGA (1961) salienta que a neomicina tem um potencial hipersensibilizante baixo, por outro lado, a sua associação a glicocorticóides, não lhe altera as propriedades.

Em odontologia o antibiótico é usado topicamente na cavidade oral e no tratamento de canais radiculares (SOMMER; OSTRANDER & CROWLEY, 1966).

GOLDMAN & PEARSON (1962) usando uma concentração de 5 mcg de neomicina em microrganismos de canais radiculares, obtiveram 62% de efetividade contra os germes testados.

ENGSTRÖM (1964) classificou a ação da neomicina como de fraca a moderada, frente a enterococos isoladas de canais radiculares.

MELLO et alii (1965) testando a atividade de vários antibióticos contra germes de canais radiculares, verificaram que 54% dos estreptococos testados eram resistentes a neomicina, enquanto 50 % dos estafilococos foram resistentes ao antibiótico. Em relação aos difteróides, a droga exibiu apenas 8% de efetividade.

FOX & ISENBERG (1967) observaram a resistência dos estreptococos esverdecentes, enterococos e estafilococos de canais radiculares frente a neomicina.

Gramicidina, é um antibiótico polipetídeo de espectro reduzido, predominantemente bactericida e principal componente da tirotricina (LITTER, 1970).

Conforme este autor, o espectro de ação desse antibiótico, compreende quase que exclusivamente bactérias Gram-positivas como: Diplococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes e outros estreptococos, sendo os Staphylococcus aureus menos sensíveis ao antibiótico.

Não encontramos menção sobre o uso desta droga em odontologia.

Nistatina é um antibiótico poliênico, antifúngico e de espectro reduzido, isolado de cultivos de Streptomyces noursei e de estrutura química pouco conhecida (LITTER, 1970). Possui ações fungistáticas e fungicidas "in vitro" sobre diversos fungos e leveduras, como: Saccharomyces cerevisiae, Aspergillus fumigatus, C. albicans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Blastomyces brasiliensis, Cryptococcus neoformans, Sporotrichum Schenckii (LITTER, 1970). Este antibiótico não tem efeito sobre bactérias, protozoários ou vírus, sendo sua ação reduzida em presença de sangue ou plasma (GOODMAN & GILMAN, 1973). Culturas repetidas de C. albicans

em concentrações crescentes de nistatina, não resultam em desenvolvimento de resistência (GOODMAN & GILMAN, 1973). Segundo o mesmo autor, a aplicação tópica do antibiótico, não provoca irritação da pele nem das mucosas. Em concentrações de 1,2 mcg/ml, a nistatina exerce atividade inibitória sobre C. albicans, (LITTER, 1970).

Em relação ao uso desse antibiótico em endodontia, GROSSMAN (1958), buscando uma substância que fosse mais ativa que o Caprilato de sódio contra C. albicans, substituiu-o pela nistatina no PBSC. Posteriormente (1967), verificou que outras drogas, além de mais ativas, eram também menos tóxicas que a nistatina.

Em relação ao uso tópico da medicação B, ROSENBERG (1960), OLANSKY (1960), MEDINA & COSTA (1962) e BARUFFI et alii (1963), usaram-na em alterações dermatológicas de natureza infecciosa, com excelentes resultados.

Nas experiências realizadas "in vitro" com a medicação em questão, frente aos Staph. aureus, verificamos que foram os mais sensíveis de todos os microrganismos testados. Esta atividade parece relacionada tanto à neomicina, como à gramicidina, pois segundo GOODMAN & GILMAN (1973) e LITTER (1970) ambos os antibióticos são ativos contra esses organismos.

Em seguida, os germes que se mostraram razoavelmente sensíveis à medicação foram a C. albicans e E. coli, efeitos que parecem relacionados, respectivamente à nistatina e à neomicina, visto que, conforme os dois autores acima, a gramicidina não atua contra fungos, nem microrganismos Gram-negativos.

Perante ao A. aerogenes, o halo de inibição revelou a baixa sensibilidade destes à medicação, ainda que GOODMAN & GILMAN (1973), mencionem a sensibilidade destes germes à neomicina.

Nas experiências executadas frente aos Strep. faecalis, Strep. salivarius, notamos a fraca atividade da medicação, embora LITTER (1970) e GOODMAN & GILMAN (1973) mencionem a susceptibilidade do primeiro aos antibióticos da medicação.

Nos experimentos com o "coquetel" de canais radiculares, conforme o halo de inibição produzido, ficou evidenciada a pouca eficiência da associação contra infecções de natureza mista, apesar de entrarem em sua composição três antibióticos diferentes.

Em relação à atividade antimicrobiana dessa associação, devemos considerar que não produziu halos de inibição com uma frequência tão regular, como ocorreu em todas as experiências realizadas com a associação C.

Diante dos resultados obtidos, pensamos que essa medicação poderá ser usada como medicação tópica intra-canal como terceira opção. Naturalmente a escolha da forma a ser usada, deverá recair sobre o creme, pois segundo PERROTTO & ERAUSQUIN (1972) e FERRER & SILVEIRA (1970), os veículos hidrossolúveis têm menor potencial irritativo que os lipossolúveis das pomadas.

Associação C

Os compostos ativos antimicrobianos dessa associação são a gentamicina na forma de sulfato e o 5-cloro-8-hidroxiquinolona, que é análogo à iodo-clorixiquinolona.

Gentamicina, é um antibiótico do grupo dos aminoglicosídeos (LITTER, 1970), de estrutura química pouco conhecida (GOODMAN & GILMAN, 1973), obtida do Micromonospora purpurea e M. echinospora.

Segundo esses autores, é um antibiótico de amplo espectro, que inibe o crescimento "in vitro" de mais de 95% das

cepas de Staph. aureus, E. coli, A. aerogenes e Pseudomonas aeruginosas. LITTER (1970) acrescenta que a droga é também efetiva contra Strep. faecalis, Strep. pyogenes, sendo sua ação predominantemente bactericida, tanto "in vitro" como "in vivo", seja em animais ou no homem.

5-cloro-8-hidroxiquinolina e iodoclorixiquinolina (5-clor-8-hidroxi-7-iodo-quinolina), são substâncias do grupo das hidroxiquinolinas halogenadas. Segundo LITTER (1970), são um conjunto de drogas obtidas por síntese, derivadas do 8-hidroxiquinolina, que possuem átomos de halogênios unidos à molécula orgânica. São usadas no tratamento de amebíase intestinal e topicamente para várias espécies de dermatoses (The MERCK INDEX, 1960). Acrescenta LITTER (1970), que este grupo de drogas tem ação parasiticida e antibacteriana, potente contra germes Gram positivos e negativos, bem demonstradas "in vitro" frente aos Strep. pyogenes, Strep. faecalis, Staph. aureus, Bacillus subtilis, E. coli, gênero Salmonella, possuindo ainda ações contra fungos como a C. albicans.

Especificamente em odontologia, não encontramos referências sobre o uso destes fármacos.

A associação C foi usada por ISTVANOVIC (1967), CONSTANTINO (1968), REZENDE (1969), ABREU (1970) e PÔRTO & FURTADO (1971), no tratamento de várias formas de dermatites infecciosas, com excelentes resultados.

Os dois últimos, verificaram nos casos tratados com a associação, os seguintes resultados: ausência de sensibilização; toxicidade sistêmica nula pelo uso tópico; clinicamente eficaz contra germes piogênicos e finalmente pela excelente estabilidade do veículo apresentado.

Em nossas experiências realizadas "in vitro" com a associação em questão, abordamos particularmente a sua atividade

antimicrobiana, que deve estar relacionada ao antibiótico e ao fungicida.

Apesar de LITTER (1970) e GOODMAN & GILMAN (1973) não mencionarem a sensibilidade dos Streptococcus salivarius frente a gentamicina ou ao 5-cloro-8-hidroxiquinolina, obtivemos resultados que evidenciam a sensibilidade destes microrganismos, aliás foi o maior halo de inibição produzido por essa associação.

Diante dos Streptococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, nossos resultados confirmam GOODMAN & GILMAN (1973) e LITTER (1970), que mencionam a sensibilidade destes organismos frente ao antibiótico e ao fungicida dessa fórmula medicamentosa.

Nas experiências realizadas com o Aerobacter aerogenes, notamos que se mostrou sensível à medicação C, entretanto, em comparação com os resultados obtidos frente aos Streptococcus faecalis, Streptococcus salivarius, Staphylococcus aureus e Escherichia coli, foi o mesmo sensível.

Diante do "coquetel" de canais radiculares, a medicação produziu um halo de inibição considerável, o que veio evidenciar a eficácia da associação contra a flora mista dos canais radiculares.

Em relação a Candida albicans, obtivemos um halo bastante significativo, que deve estar relacionada ao composto fungicida, pois segundo LITTER (1970), essa substância é ativa contra esses fungos.

Uma característica que julgamos digna de nota a respeito desta associação, foi a regularidade de sua eficácia, em termos de produção de halos de inibição, contra todos os microrganismos testados. Desse modo, verificamos, em toda série de experimentos realizados, que houve invariavelmente a ocorrên-

cia de halos de inibição.

Face a sua forma de apresentação e os bons resultados que produziu, somos levados a crer que esta associação poderá ser usada com vantagem como medicação tópica intra-canal, como primeira escolha.

Medicação D

Nesta fórmula a neomicina esta associada a pimaricina.

A Pimaricina foi isolada por STRUCK & WAISVICS em 1959, a partir de culturas do Streptomyces natalensis, sendo um antibiótico macrolídico antifúngico (The MERCK INDEX, 1960). Segundo SACCHETTI (1968) e SCHULTZE (1966), o antibiótico age somente contra fungos, não sendo ativo contra bactérias e vírus.

GROSSMAN (1967) testou a atividade da pimaricina frente a C. albicans, C. Krusei e C. Tropicalis, observando que o antibiótico é duas vezes mais ativo que a nistatina.

Nas experiências realizadas "in vitro" com a medicação D, apesar do componente neomicina ser ativo contra germes Gram-positivos e negativos, não obtivemos halos de inibições frente aos Strep. faecalis e Strep. salivarius. Diante dos Strep. aureus, a associação produziu pequeno halo de inibição.

Sobre os Gram-negativos, E. coli e A. aerogenes, os halos de inibições produzidos foram pouco expressivos. Do mesmo modo foram os halos produzidos sobre as C. albicans, o que parece revelar a baixa atividade da pimaricina diante desses fungos.

Frente ao "coquetel" de microrganismos, constatamos a baixa atividade da medicação frente a infecções desta natureza.

Considerando nossos resultados, em que verificamos a

baixa atividade dessa medicação, parece não ser vantajoso o uso dessa associação como medicação tópica intra-canal.

Associação E

Tem como componentes antimicrobianos a Polimixina B₁, na forma de sulfato e o iodoclorixiquinolina.

Polimixina é a denominação de um grupo de 5 antibióticos (A, B, C, D e F), obtida de várias cepas do Bacillus polymixa (LITTER, 1970). Também a polimixina B é um grupo de substâncias antibióticas, porém a que se utiliza é a polimixina B₁, por ser menos tóxica, em forma de sulfato (MINGOIA, 1965).

Segundo LITTER (1970), é um antibiótico de espectro reduzido, predominantemente bactericida, classificada quimicamente como um polipeptídeo.

Atua quase que exclusivamente sobre bacilos Gram-negativos, gênero Salmonella e Shigella, sendo também ativa contra Pseudomonas aeruginosas (LITTER, 1970). Não é ativa contra cocos Gram-negativos, cocos e demais bactérias Gram-positivas, fungos, rickettsias e vírus. Os efeitos antimicrobianos da polimixina B₁ se observam tanto "in vitro" como "in vivo", sendo difícil o aparecimento de resistência bacteriana.

Conforme afirma LITTER (1970), os antibióticos polipeptídeos têm poucos efeitos irritativos locais.

RUBBO; REICH & DIXSON (1958), associaram sulfato de polimixina B à neomicina e à bacitracina, para constituição da pasta poliantibiótica denominada A.T.P.

GOLDMAN & PEARSON (1962), testando a sensibilidade antibiótica de culturas obtidas de canais radiculares, usaram 500 mcg de polimixina B e obtiveram 17% de efetividade com o uso da droga.

Nas experiências realizadas com a medicação E, frente a Strep. faecalis e Strep. salivarius, obtivemos halos de inibição que parecem relacionados ao iodoclorixiquinolina, o qual, segundo LITTER (1970), é ativo contra Gram-positivos. Apesar disto, não obtivemos halos de inibição contra Staph. aureus.

Em relação a E. coli, A. aerogenes e C. albicans, os resultados obtidos foram inexpressivos, o que estão de acordo com LITTER (1970), sobre a polimixina, porém estão em desacordo com o mesmo autor a respeito do derivado da 8-hidroxiquinolina, que deveria manifestar sua ação contra Gram-negativos e leveduras.

Frente ao "coquetel" de canais, não obtivemos halos de inibição. Diante disto, parece não ser recomendável o uso desta associação como medicação tópica intra-canal.

Analisando as composições das medicações C e E (página 21), vemos que tem em comum um derivado da 8-hidroxiquinolina. A óbvia superioridade antimicrobiana da associação C em relação a E, parece estar relacionado a uma série de fatores, principalmente ao espectro de ação da gentamicina, que abrange a maioria dos microrganismos testados, além de ser o 5-cloro-8-hidroxiquinolina ativa contra quase todos os germes testados. Assim, é bem possível que haja uma ampliação da atividade antimicrobiana do produto, o que parece não ocorrer na outra associação, devido ao espectro de ação da polimixina, apesar do derivado da 8-hidroxiquinolina ser ativo contra alguns dos microrganismos, principalmente na concentração em que integra a medicação.

Medicação F

Nesta medicação a neomicina está associada a metil-pa

rabenzoato e butil-p-hidroxibenzoato.

Metil-parabenzoato é uma substância aromática, deriva da do ácido benzóico (The MERCK INDEX, 1960). Este ácido e derivados, entram na composição de produtos antimicrobianos, devido a sua atividade queratolítica, ainda que pouco potente, porém suave. Atribuem-se também a essas substâncias, efeitos antissépticos e fungicidas, embora pouco potentes (LITTER, 1970).

Butil-p-hidroxibenzoato (Butilparaben), é um éster alifático do ácido para-hidroxibenzoico, usado como preservativo de uma grande variedade de preparados farmacêuticos (The MERCK INDEX, 1960). Nas concentrações de 0,1% a 0,3% são eficazes e isentos de efeitos tóxicos gerais. Como constituintes de pomadas antibacterianas, preparações dermatológicas e cremes para pele, são contudo, responsáveis por dermatites de contato graves e intratáveis (GOODMAN & GILMAN, 1973).

Especificamente em odontologia, não encontramos referências sobre o uso desta droga; GROSSMAN (1967), obteve resultados desanimadores com o N-butil-hidroxibenzoato e propil-hidroxibenzoato frente fungos.

Esta associação foi usada por ORTEGA (1961) no tratamento de algumas dermatoses, com excelentes resultados.

Nossos experimentos realizados "in vitro", revelaram que os Strep. faecalis foram bastante sensíveis ao antibiótico da medicação, o que está de acordo com GOODMAN & GILMAN (1973), embora LITTER (1970), ressalte que o gênero estreptococos seja pouco sensível à neomicina. Outrossim, os Strep. salivarius, foram igualmente sensíveis, ainda que os autores não se refiram à susceptibilidade dessas bactérias à neomicina.

Frente a E. coli e Staph. aureus, pelos halos de inibição obtidos, observamos a sensibilidade destes ao antibiótico da associação, o que coincide com as observações de LITTER

(1970) e GOODMAN & GILMAN (1973).

Nos ensaios com o A. aerogenes, vemos que se mostraram pouco sensíveis, apesar dos autores acima mencionarem a sensibilidade desses microrganismos ao antibiótico.

Considerando os halos de inibição frente a C. albicans, podemos admitir que foi pouco sensível ao fungicida da medicação, todavia estes resultados estão condizentes com as observações de LITTER (1970).

Nos testes executados frente aos microrganismos do "coquetel", os halos foram pequenos, o que revela terem sido, de modo geral, pouco sensíveis à ação da medicação. Em endodontia, esta experiência tem particular interesse, devido ao carácter misto destas infecções.

Em relação à atividade antimicrobiana dessa associação, verificamos que, apesar dos halos de inibições terem sido relativamente significantes, ocorreram de maneira irregular. Assim, em toda série de experimentos realizados, houve sempre, em uma ou mais vezes, a ausência de halo de inibição. Entretanto, depois da associação C, foi a que melhores resultados forneceu.

Em vista disto, poderá ser indicada como medicação tópica intra-canal como segunda escolha.

Comparando-se os resultados produzidos pelas medicações B, D e F, conforme pode ser visto no quadro I (página 23), facilmente observaremos que a última foi superior às outras duas associações.

Analisando-se os compostos antimicrobianos das associações acima (página 20-1), vemos que a neomicina está presente em todas as três, porém em proporções diferentes. Assim, considerando a superioridade da atividade antimicrobiana da associação F em relação à B, parece que aquela está relacionada a vários fatores, dentre os quais podemos destacar; maior propor

ção da neomicina, que deste modo teria aumentada a sua atividade antimicrobiana; e haveria, talvez, uma maior afinidade da combinação neomicina-metil-parabenzoato.

Em relação à associação D, parece que a superioridade da F, não está relacionada às concentrações dos componentes antimicrobianos usados, mas às propriedades antifúngicas e antimicrobianas do metil-parabenzoato, uma vez que a neomicina em ambas se encontra nas mesmas proporções, havendo também a possibilidade de maior compatibilidade dos componentes anti-infecciosos da associação F.

*

*

*

CONCLUSÕES

De acordo com os dados obtidos em nossas experiências, chegamos às seguintes conclusões:

1 - A associação C foi a que apresentou maior atividade antimicrobiana contra todos os microrganismos testados, bem como contra o "coquetel" de canais radiculares; em seguida, as associações F e B, foram respectivamente, as mais ativas;

2 - Dentro de nossas condições experimentais, as associações A, D e E, foram as que menor atividade antimicrobiana exibiram;

3 - Em relação às medicações C, F e B, naturalmente o uso da primeira deve ser preferível, contudo, quando houver necessidade do rodízio de medicamentos, as duas últimas também poderão ser usadas.

*

* *

RESUMO

Com o objetivo de indicar ao clínico uma medicação tó-
pica intra-canal, que pudesse ser usada nas biopulpectomias,
selecionamos pelo Compêndio Médico de 1973, seis associações
corticosteróide-antibiótico-antifúngicas (A, B, C, D, E e F)
usadas em dermatologia.

Foram testadas "in vitro", durante 10 (dez) experimen-
tos as suas respectivas atividades antimicrobianas, frente aos
seguintes microrganismos isoladamente: Streptococcus faecalis,
Streptococcus salivarius, Staphylococcus aureus, Aerobacter
aerogenes, Echerichia coli e Candida albicans e finalmente con-
tra um "coquetel" de microrganismos oriundos de trinta canais
radiculares infectados.

Concluída a parte experimental, verificamos que a as-
sociação que exibiu maior atividade antimicrobiana contra os
germes testados, foi a C (associação de sulfato de gentamicina,
21-acetato de 9-alfa-flúor 16-metileno prednisolona, 5-cloro-8-
hidroxiquinolina e um excipiente não gorduroso); em seguida a
E (composta de metil-prednisolona, sulfato de neomicina, metil-
parabenzoato, butil-p-hidroxibenzoato e um veículo lípide sin-
tético) e depois a B (associação de neomicina, gramicidina, nis-
tatina, acetnil-triamcinolona, em gel de petrolato e polietil-
eno).

As demais associações testadas (A, D e F), exibiram
uma baixa atividade antimicrobiana.

*

*

*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - ABREU, J.G. Resultados preliminares com novo corticosteroide. Hospital, Rio de Janeiro, 77(4):1197-200, abr. 1970.
- 02 - ADAMS, F.R. Penicillin in pulp canal therapy, a preliminary report. Dent. Items, New York, 66:1147, Dec. 1944.
- 03 - ALIN, K. & AGREN, E. The bacterial flora of odontogenic infection and its sensitivity. Acta odontol. scand., Stockholm, 12:85-98, 1954.
- 04 - ARAUJO, W.C. & WEYNE, S.C. A microbiota dos canais radiculares. Revta bras. odont., Rio de Janeiro, 24(147): 311-20, maio/jun. 1967.
- 05 - ATKINSON, A.M. & HAMPSON, E.L. Sterilisation of root canals. An evaluation of mixtures containing aminoacridine, cetrimide, and chlorhexidine. Br. dent. J., London, 117:526-32, Dec. 1964.
- 06 - BACHMAN, M.C. In vitro studies on possible synergistic action between penicillin and streptomycin. J. clin. Invest., Baltimore, 28:864, Sept. 1949.
- 07 - BARTELS, H.A. & BUCHBINDER, M. Isolation of candida albicans from a root canal undergoing penicillin therapy. J. dent. Res., St. Louis, 24(6):315-7, Dec. 1945
- 08 - _____ & _____. Streptomycin in root canal therapy. Oral Surg., St. Louis, 2(1):82-8, Jan. 1949.
- 09 - BARUFFI, W. et alii. Tratamento de lesões cutâneas com a associação de acetnil triamcinolona, neomicina, gramicidina e nistatina. Rio de Janeiro. Separata da Revta bras. Med., Rio de Janeiro, 20(8):1-6, ago.1963.

- 10 - BENDER, I.B. Penicillin in root canal therapy; report of fifty-three cases. J. Am. dent. Ass., Chicago, 34(1):99-108, Jan. 1947.
- 11 - _____ & SELTZER, S. Chloromycetin-streptomycin therapy in endodontics. A preliminary report. Oral Surg., St. Louis, 3(10):1279-82, Oct. 1950.
- 12 - _____ & _____. Combination of antibiotics and fungicides used in treatment of infected pulpless tooth. J. Am. dent. Ass., Chicago, 45(3):293-300, Sept. 1952.
- 13 - _____ & _____. The synergistic effect of penicillin-streptomycin and its application in treatment of infected pulpless teeth. J. dent. Ass., Chicago, 40(2):169-74, Feb. 1950.
- 14 - _____ & _____. The use of penicillin-streptomycin in the treatment of infected pulpless teeth. Oral Surg., St. Louis, 3(2):1070-7, Aug. 1950.
- 15 - BERSCH, P. & ANTUNES, C. Dermatoses mais frequentes em pediatria e seu tratamento por um novo preparado. Hospital, Rio de Janeiro, 71(2):259-78, Fev. 1967.
- 16 - BROW, L. R. & RUDOLPH, C.E. Isolation and identification of microorganisms from unexposed canals of pulp involved teeth. Oral Surg., St. Louis, 10(10):1094-9, Oct. 1957.
- 17 - BUCHBINDER, M. Laboratory and clinical study of penicillin in root canal therapy. J. Am. dent. Ass., Chicago, 34(1):108-14, Jan. 1947.
- 18 - _____ & SCHWARTZ, B.S. Penicillin-impregnated dental points. A clinical and laboratory report. J. dent. Res. St. Louis, 27(2):211-9, Apr. 1948.
- 19 - BURNETT, G.W. & SCHERP, H.W. The microbial flora of the oral cavity. In: _____ & _____ Oral microbiology

- and infectious disease; a textbook for students and practitioner of dentistry. 3.ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1968. Section IV, p.273-558.
- 20 - CLARKE, N.G. The response of the dental pulp in dogs to a corticosteroid-antibiotic cement. Aust. Dent. J., Sydney, 16(3):139-44, June 1971.
- 21 - CONSTANTINO, M.A. Ação tóptica do creme a 0,1% de 21-acetato de 9-alfa-flúor-16 metilenoprednisolona (19-fluoprednilideno). Hospital, Rio de Janeiro, 74(4):1313-5, out. 1968.
- 22 - COWAN, A. Treatment of exposed vital pulps with a corticosteroid-antibiotic agent. Br. dent. J., London, 120(11):521-32, Jan./June 1966.
- 23 - CRAWFORD, J.J. & SHANKLE, R.J. Application of newer methods to study the importance of root canal and oral microbiota in endodontics. Oral Surg., St. Louis, 14(9):1109-19, Sept. 1961.
- 24 - CROWLEY, M. & HARNER, V.J. Penicillin sensitivity of streptococci isolated from root canal infections and the normal mouth. J. dent. Res., St. Louis, 26(6):399-401 Dec. 1947.
- 25 - DELIBEROS, J. Tratamientos de las artritis dentárias incoercibles, por el acetato de hidrocortisona. Boim odont Mex., México, 43(1):7-10, ene./dic. 1962.
- 26 - DUNN, L.J. Use of penicillin in root canal therapy. J. End. Dist. D. Soc., New York, 31:255, Oct. 1945.
- 27 - EAGLE, H. & FEEISCHMAN, R. Therapeutic activity of bacitracin in rabbit syphilis and its synergistic action with penicillin. Proc. Soc. exp. Biol. Med., New York, 68:415, June 1948.

- 28 - ENGSTRON, B. The significance of enterococci in root canal treatment. Umea. Separata da Odont. Revy, Stockholm, 15(2):87-106, 1964.
- 29 - FERRER, C.F.Q. & SILVEIRA, N.L. Corticosteróides, sua aplicação em endodontia. Revta gaucha Odont., Porto Alegre, 18(4):226-48, out./dez. 1970.
- 30 - FIORE-DONNO, G. & BAUME, L.J. Effects on dental pulp of capping compounds containing corticosteroids. Helv. Odont. Acta, Zürich, 6:23-32, Oct. 1962. Apud Dent. Abstr., Chicago, 8(4):215-6, Apr. 1963.
- 31 - FOX, J. & ISENBERG, H.D. Antibiotic resistance of microorganisms isolated from root canals. Oral Surg., St. Louis, 23(2):230-5, Feb. 1967.
- 32 - GALLUZZO, F. & BELLOMI, E. Sull'uso tópico del prednisone in associazione antibiotica nelle pulpiti. Riv. ital. Stomat., Parmz, 14:1833-43, 1959.
- 33 - GOLDMAN, M. & PEARSON, A.H. A clinical study of antibiotic sensitivity testing in endodontics. Oral Surg., St. Louis, 15(10):1250-8, Oct. 1962.
- 34 - _____ & _____. Postdebridement bacterial flora and antibiotic sensitivity. Oral Surg., St. Louis, 28(6):897-905, Dec. 1969.
- 35 - GONÇALVES, R. Tratamento conservador da polpa e periostites apicais com corticosteróides e antibióticos de largo espectro. J. Estomat., Lisboa, 2(10):103-4, mar/abr. 1964.
- 36 - GOODMAN, M.L. & GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. Trad. Lauro Sollero, 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1973, 1615p.
- 37 - GROSSMAN, L.I. Endodontic treatment of pulpless teeth. J. Am. dent. Ass., Chicago, 61(6):671-6, Dec. 1960.

- 38 - _____. Evaluation of antibiotics agents for root canal treatment. N. Y. Jl. Dent., New York, 15:223, June/July, 1945.
- 39 - _____. Evaluation of antifungal agents for endodontic use. J. dent. Res., St. Louis, 46(1):215-7, Jan./Feb. 1967.
- 40 - _____. Handbook of dental practice. 3.ed. Philadelphia Lippincot. 1958. p.160.
- 41 - _____. Polyantibiotic treatment of pulpless teeth. J. Ama dent. Ass., Chicago, 43(3):265-78, Sept. 1951.
- 42 - _____. Preliminary report on the use of penicillin-streptomycin suspension in endodontia. J. Endodont., Chicago, 3:39, July 1948.
- 43 - _____. Sterilization of the root canal. In: _____ Endodontic practice. 7.ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1970. cap. 13, p.240-300.
- 44 - _____. Tratamento dos canais radiculares. Trad. Sylvio Bevilacqua. 2.ed. Rio de Janeiro, Athenou, 1956, 421p.
- 45 - _____. Treatment of infected pulpless teeth with penicillin. J. Am. dent. Ass., Chicago, 37(2):141-8, Aug. 1948.
- 46 - _____. Treatment of pulpless teeth with penicillin points. Penn. dent. J., Philadelphia, 13:252, May, 1946.
- 47 - _____ & STEWART, G.G. An effective penicillin-streptomycin suspension for endodontic treatment. Oral Surg., St. Louis, 2(3):374-8, Mar. 1949.
- 48 - GRUCHALLA, F.J. & HAMANN, C.B. Root surgery. J. Mo. St. Med. Ass., St. Louis, 27:229-31, Sept. 1947.
- 49 - HARDER, A.R. A report on the use of chloramphenicol in the treatment of infected root canals. Br. dent. J., London, 100(10):269-72, May 1956.

- 50 - HAYES, R.L. Clinical and bacteriological study of 340 pulp therapy cases. J. dent. Res., St. Louis, 22(4): 301-7, Aug. 1943.
- 51 - HOBSON, P. An investigation into the bacteriological control of infected root canals. Br. dent. J., London, 106:63-70, Jan. 1959.
- 52 - HOLLAND, R. et alii. Behaviour of pulp stump and periapical tissue to some drugs used as root canal dressings. A morphological study. Revta bras. Pes. med. biol., São Paulo, 2(1):13-23, jan./fev. 1969.
- 53 - _____ et alii. Comportamento da polpa dental após pulpectomia e aplicação tópica de alguns fármacos empregados na terapêutica conservadora. Revta bras. Odont., Rio de Janeiro (167):33-6, jan./fev. 1971.
- 54 - HOLST, J.J. (1951) Apud HOLST, J.J., op. cit. ref. 54.
- 55 - HOLST, J.J. Use of antibiotics in root canal therapy. Dent Practner, Bristol, 6(12):362-70, Aug. 1956.
- 56 - ISTVANOVIC, N. Sobre a ação dum novo creme corticóideo, STL-1106 composto. S. Haut-u. Geschlkrankl., Berlin, 42(23):903-5, 1967.
- 57 - JURGENSEN, C. A. Tetraciclina na esterilização dos canais radiculares. Rio de Janeiro, 1957. Separata da Revta bras. Odont., (86):92-101, mar./abr. 1957.
- 58 - JURGENSEN, C.A.; CHAGAS, W.; ZEBRAL, A. Antibióticos em endodontia. Rio de Janeiro, Universidade do Brasil, 1955. Separata dos Anais Fac. nac. Odont. Univ. Bras. Rio de Janeiro, 8:125-45, 1955.
- 60 - KAKEHASHI, S.; STANLEY, H.R.; FITZGERALD, R.J. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. Oral Surg., St. Louis, 20(3):340-9, Sept. 1965.

- 61 - KEENEY, E.L.; AJELLO, L.; LANKFORD, E. Studies on common pathogenic fungi and on Actinomyces bovis; in vitro effect of fatty acids. Bull. Johns Hopkins Hosp., - Baltimore, 75:377, Dec. 1944.
- 62 - KIRYATI, A.A. The effect of hydrocortisone plus polyantibiotics upon the damaged and infected dental pulps of rata molars. J. dent. Res., St. Louis, 37(5):886-901 Sept./Oct. 1958.
- 63 - KOFMAN, R.B.B. & KOFMAN, I. Los corticosteroides; fundamentos para su empleo. Revta Asoc. Odont. argent., Buenos Aires, 50(6):211-26, jun. 1962.
- 64 - KRONFELD, R. Alterações teciduais após os tratamentos em odônticos. In: _____. Histopatologia dos dentes. - Trad. Cláudio Mello. Rio de Janeiro, Científica, 1955 cap.9, p.248-76.
- 65 - KUTTLER, Y. Endodoncia práctica para estudiantes y profesionales de odontología. México, A.L.P.H.A., 1961, p.149.
- 66 - LAKSHAMANAN, C.D.S. The evaluation of corticosteroid/antibiotic agent in pulp capping. Oral Res. Abstr., Chicago, 8(56):501, June 1973.
- 67 - LEIBUR, E.E. Clinical and bacteriological experimentation in treatment of pulpitis by the conservative method. J. Indian. dent. Ass., Varanasi, 42(10):247-50, Oct. 1970. Apud Oral Res. Abstr., Chicago, 6(11):984, Nov. 1971.
- 68 - _____. Treatment of pulpitis with antibiotics combined with glucocorticoids and calcium hydroxide. Stomat. Mosk., Moskva, 51(6):28-31, Nov./Dec. 1972. Apud Oral Res. Abstr., Chicago, 8(11)977. Nov. 1973.
- 69 - LITTER, M. Farmacologia experimental y clínica. 4.ed. Bue

- nos Aires, Ateneo, 1970. 1883p.
- 70 - MARESCA, B.M. Recubrimiento experimental de la pulpa sana del diente humano con corticosteroides y antibióticos de amplio espectro.
- 71 - MAISTO, O.A. & MARESCA, B.M. Aplicação clínica de una fórmula para aliviar el dolor em las pulpitis agudas. Revta Asoc. odont. argent., Buenos Aires, 57(8/9):89/335 90/336, ago./set. 1969.
- 72 - MEDINA, A.L. & COSTA, P.S.G. Preparo pré-operatório dos portadores de varizes dos membros inferiores com eczema. Rio de Janeiro. Separata de Revta bras. Med., - Rio de Janeiro, 19(8):1-4, ago. 1962.
- 73 - MELLO, G.R. et alii. Resultados de 168 antibiogramas de germes isolados de canais radiculares. Arg. cent. Est. Fac. odont., Belo Horizonte, 2(2):109-16, jul./dez. - 1965.
- 74 - MELVILLE, T.H. & SLACK, G.L. Bacteria isolated from root canal during endodontic treatment. Br. dent. J., London, 110(4):127-30, Feb. 1961.
- 75 - THE MERCK index of chemicals and drugs. 7.ed. Rahway, Merck, 1960. p.1961.
- 76- Idem. Ibidem. p. 819.
- 77- Idem. Ibidem. p. 679.
- 78 - Idem. Ibidem. p. 181.
- 79 - MINGOIA, Q. Química farmacêutica. São Paulo, Melhoramentos, 1965. p.545.
- 80 - Idem. Ibidem. p.550.
- 81 - MORSE, F.W. & YATES, M.F. Follow-up studies of root-filled teeth in relation to bacteriologic findings. J. Am. dent. Ass., Chicago, 28(6):956-71, June 1941.
- 82 - MEYERS, J.W.; MARSHALL, F.J.; ROSEN, R. The incidence and

- identity of microorganisms present in foot canals at filling, following cultures reversals. Oral Surg., St. Louis, 28(6):889-96, Dec. 1969.
- 83 - NEDER, A.C.; NEDER, R.N.; MELLO AYRES, G.C. Isolamento e identificação de microorganismos de canais radiculares de dentes humanos. Bol. Fac. Farm. odont., Piracicaba (17):1-9, out. 1965.
- 84 - NOLTE, W.A. Microbiologia odontológica. Trad. José L. Garcia. México, Interamericana, 1971. 342p.
- 85 - DLANSKY, S. Tratamiento de las infecciones cutaneas com una combinacion de nistatina, gramicidina y acetona de triamcinolona. London. Separata de Antibiotic Med clin. Ther., 7:295-99, May 1960.
- 86 - ORGANIZAÇÃO ANDREI, São Paulo. Compêndio Médico, indicador terapêutico dos produtos farmacêuticos para medicina humana. São Paulo, 1973. p.140.
- 87 - Idem. Ibidem. p.403.
- 88 - Idem. Ibidem. p.418.
- 89 - Idem. Ibidem. p.434.
- 90 - Idem. Ibidem. p.382.
- 91 - ORTEGA, R.A. El acetato de metilprednisolona-neomicina-Veriderm en el tratamiento de algunas dermatosis. Bolm Dermatol., Guadalajara, 1(6):18-26, mar./abr. 1961.
- 92 - OSTRANGER, F.D.; CROWLEY, M.C.; DOWSON, J. A clinical study of the treatment of root canal and periapical infections with penicillin. J. dent. Res., 26(5):403-7, Oct. 1947.
- 93 - _____ & _____. The effectiveness of clinical treatment of pulp involved teeth as determined by bacteriological methods. J. Endodont., Chicago, 3:6-12, Jan. 1948 Apud Yb. Dent.? Chicago, 155-7, 1948.

- 94 - PEAR, J.R. Preliminary case report on the treatment of apical infection with penicillin and streptomycin. J. Endodont., Chicago, 1:32, Sept. 1946.
- 95 - PERROTTO, B.M. & ERAUSQUIN, J. Influencia del excipiente en la reaccion pulpar a una mezcla de corticoide y antibiotico. Revta Asoc. odont. argent., Buenos Aires, 60(11):521-4, nov. 1972.
- 96 - POHTO, M. & PARMALLA, M. Medication of root canal infections on basis of more than 1 000 sensitivity determinations. Acta odont. scand., Stockholm, 16:389-402, - Dec. 1958.
- 97 - PÔRTO, R.V. & FURTADO, T. Tratamento tópico de dermatoses diversas com a associação de fluprednilideno, gentamicina e clorohidroxiquinoleina. Belo Horizonte. Separata da Folha med., Rio de Janeiro, 62(4):531-4, abr. 1971.
- 98 - POTKIN, N.N. The use of penicillin in treatment of the root canal. J. Am. dent. Ass., Chicago, 34(7):459-64, apr. 1947.
- 99 - RAPOPORT, B.S. & ABRAMSON, I.I. Application of steroid hormones in pulp-capping and pulpotomy procedures. A preliminary report. Oral Surg., St. Louis, 11(5):545-8, May 1958.
- 100- REZENDE, S.T. Novo corticóide para uso tópico associado a antibiotico. Hospital, Rio de Janeiro, 76(6):1-3, - Dec. 1969.
- 101- ROSENBERG, I. The use of corticosteroid ointments in the management of postoperative anorectal wounds. Separata da Disc Colon Rectum., Philadelphia, 3(1):50-4, Jan/Feb. 1960.
- 102 - ROTHIER, A. Resumo histórico e introdução ao estudo da

- endodontia. In: Hizatugu, R. & VALDRIGHI, L. Endodontia: considerações biológicas e aplicações clínicas. Piracicaba, Aloisi, 1974, p.5.
- 103- RUBBO, S.D.; REICH, J.; DIXSON, S. The use of a combination of neomycin, bacitracin and polymixin in endodontia. Oral Surg., St. Louis, 11(8):878-96, July 1958.
- 104- SACCHETTI, Z.S. Pesquisas clínico-terapêuticas com um novo antimicótico de superfície: a pimamicina. Clin. Ther., Ferrara, 45:61-6, 1968.
- 105 -SCHROEDER, A. Corticosteroids in endodontics. J. Oral Therap. & pharmac., New York, 2:171-9, Nov. 1965. Apud Yb. Dent., Chicago, 92-4, 1966-67.
- 106- SCHULTZE, R. Tratamento de eczema com pimafucort na prática. Therapeutische Erfahrungen. (13):576-9, 1966.
- 107- SELTZER, S.; BENDER?, I.B.; CHRISTIAN, C. Treatment of penicillin-streptomycin resistant organisms in the root canals of infected pulpless teeth. Oral Surg., - Chicago, 3(6):802, 1950.
- 108- SHAW, F.E.; SPRAWSON, E.; MAY, H.B. Bacteriological examination of infected dental pulp canals and the of penicillin in pulp canal therapy. Br. med. J., London, 1:551, Apr. 1945.
- 109- SHOVELTON, D.S. & SIDAWAY, D.A. Infection in root canals. Br. dent. J., London, 108(3):115-8, Feb. 1960.
- 110- SILVA, M.M.S. Observação, em dermatologia, com um novo creme de ação terapêutica polivalente. Rio de Janeiro. Separata da Revta. bras. med., Rio de Janeiro, 82(2): 1-4, mar./abr. 1968.
- 111- SLACK, G.L. Bacteriology of infected root canals and in vitro penicillin sensitivity. Br. dent. J., London, 95: 211-4, Nov. 1953.

- 112- SOLÉ-VERNIN, C. Preservação de culturas microbianas por processos simples, com especial referência aos estreptococos. Revta Inst. Med. trop., São Paulo, 3(1):1-8, jan./fev. 1961.
- 113- SOMMER, R.F.; OSTRANDER, F.D.; CROWLEY, M.C. Clinical endodontics; a manual of scientific endodontics. 3.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, p.317-8, 328.
- 114- STERN, L. Preliminary report on penicillin in dentistry. Ann. Den., Albany, 3:1, June 1944.
- 115- STEWART, G.G. An antihistamine-antibiotic compound for root canal medication. Oral Surg., St. Louis, 6(11):1338-47, Nov. 1953.
- 116- _____. Improved antibiotic-antihistamine compound for root canal medication. J. dent. Med., New York, 9:174 9, Oct. 1954.
- 117- _____. Preliminary report on penicillin in root canal therapy. J. Am. dent. Ass., Chicago, 33(1):1281, Oct. 1946.
- 118- _____. & CHILTON, N.W. The role anti-histamine and corticosteroids in endodontic practice, Oral Surg., St. Louis, 11(4):433-40, Apr. 1958.
- 119- SULLIVAN, H.R. & JOLLY, M. The sterilization of pulp canals. Oral Surg., St. Louis, 8(4):414-9, Apr. 1955.
- 120- TEIXEIRA, F.B. Resultados obtidos com o uso de uma pomada de hidrocortisona, tirotricina e cloreto de dodecil-dioxietil-benzil-amônio em ginecologia. Revta bras Clín. Terap., São Paulo, 2(2):69-70, fev. 1973.
- 121- TOLENTINO, D. Apreciação do emprego do Cohortan em afecções dermatológicas em pediatria. Folha med., Rio de Janeiro, 59(3):161-6, set. 1969.
- 122- TORNECK, C.D. Reaction of hamster tissue to drugs used

- in sterilization of root canal. Oral Surg., St. Louis, 14(6):730-6, June 1961.
- 123- TULACEK, R.S. & TILDEN, E.B. Study of the action of antibiotics in vitro on microorganism isolated from root canals. J. dent. Res., Chicago, 26(3):247-59, June 1947.
- 124- VARELLA, J.A.F. & PAIVA, J.G. Manual de endodontia. São Paulo, Atheneo, 1969. 226p.
- 125- _____; _____; VILLA, N. O uso de corticosteróides no tratamento conservador da polpa. Revta Fac. Odont. Univ S.P., São Paulo, 4(1):153-64, jan./jun. 1966.
- 126- _____ et alii. Prevenção das sequelas pós-pulpectomias. Revta Fac. Odont. S.P., São Paulo, 3(1):201-10, jan./jun. 1965.
- 127- ZELDOW, B.J. A clinical-laboratory evaluation of three intra-canal antibacterial agents. J. dent. Res., St. Louis, 38(3):634, May/jun. 1959
- 128- _____ & INGLE, J.I. Management of periapical infection: antibiotic sensitivity of bacterial isolated from root canals. Oral Surg., St. Louis, 15(6):721-6, June 1962.
- 129- ZERLOTTI, E.F. Contribuição à terapêutica dos condutos radiculares. Campinas, 1959. 88p. (Tese (Doutoramento) Fac. Odont. P.U.C.).
- 130- WEINER, L. Use of penicillin in clinical dentistry. J. Am. dent. Ass., Chicago, 32(8):538-51, Apr. 1945.
- 131- WINKLER, K.C. & VAN AMERONGER, J. Bacteriologic results from 4 000 root canal cultures. Oral Surg., St. Louis, 18(7):857-75, July 1959.
- 132- WOLFSOHN, B.L. Effectiveness of a group of endodontic therapeutic agents. Oral Surg., St. Louis, 11(12):1394-

403, Dec. 1958.

133- WOLFSOHN, B.L. The role of hidrocortisone in the control of apical periodontitis. Oral Surg., St. Louis, 7(3): 314-21, Mer. 1954.

*

*

*