

*Este manuscrito foi  
recebido em 27 de setembro de 1990.  
Mendes  
de auto doc*

FERNANDO MENDES DE ALMEIDA  
Cirurgião-Dentista

ESTUDO CLÍNICO COMPARATIVO DOS EFEITOS DE DUAS PREPARAÇÕES  
DISTINTAS DE *betametasona*, SOBRE AS COMPLICAÇÕES DECORRENTES  
DA REMOÇÃO DE TERCEIROS MOLARES RETIDOS.

Tese apresentada à Faculdade  
de Odontologia de Piracicaba  
da UNICAMP, para obtenção do  
grau de Mestre em Ciências -  
Área de Farmacologia.

PIRACICABA

1990

AL64e  
12551/BC

*[Faint stamp or mark]*

FERNANDO MENDES DE ALMEIDA *fm*  
Cirurgião-Dentista

ESTUDO CLÍNICO COMPARATIVO DOS EFEITOS DE DUAS PREPARAÇÕES  
DISTINTAS DE *betametasona*, SOBRE AS COMPLICAÇÕES DECORRENTES  
DA REMOÇÃO DE TERCEIROS MOLARES RETIDOS

*Ed. Dias de Andrade*  
*Impl.*

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade

Tese apresentada à Faculdade  
de Odontologia de Piracicaba  
da UNICAMP, para obtenção do  
grau de Mestre em Ciências -  
Área de Farmacologia.

PIRACICABA

1990

Aos meus pais

que com sabedoria e paciência sempre  
me incentivaram a trilhar  
o meu caminho nesta vida,

DEDICO COM AMOR, ESTE TRABALHO.

À minha esposa LILIANE,

pelo apoio e dedicação com que me ajudou  
na execução deste trabalho,

O MEU AMOR E AGRADECIMENTO AFETUOSOS.

Aos meus filhos, BÁRBARA e FERNANDO

as minhas desculpas pelos momentos em  
que não pude dedicar-lhes atenção.

À minha sogra, que sempre soube me

compreender e dedicar as atenções  
de uma mãe,

O meu agradecimento e afeto.

Ao Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade

*No decorrer deste trabalho momentos houve em que as dificuldades surgidas geraram desânimos e incertezas. Aprendemos juntos, e a duras penas, muitas lições.*

*Serei sempre grato pela amizade e dedicação a mim dirigidas. Que a sua postura de lealdade, humildade e amor pelo ensino e pesquisa me sirva sempre como modelo de conduta.*

MUITO OBRIGADO.

À todos aqueles que começam a trilhar os caminhos de uma Pós-Graduação, que não desanimem e que sigam adiante cientes da realidade dos meios disponíveis, contudo sempre procurando melhorar os trabalhos futuros.

O MEU APOIO E INCENTIVO.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Vogt, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, pelo que tem feito e fará ainda, em prol desta Universidade.
- Ao Prof. Dr. Simonides Consani, D.D. Diretor da Faculdade de Odontologia - UNICAMP, pela estima e dedicação com que se empenha.
- Ao Prof. Dr. Renato Roberto Biral, D.D. Diretor Associado da Faculdade de Odontologia - UNICAMP, pelo carinho e labuta dedicado a esta entidade de ensino.
- Ao Prof. Dr. Thales Rocha de Mattos Filho, D.D. Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação da FOP/UNICAMP, pelo apoio e amizade com que brinda todos a sua volta.
- A Profª Drª Maria de Lourdes Garboggini da Gama, D.D. Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia pelo empenho nas atividades de ensino.
- Ao Prof. Dr. José Ranali pelas opiniões sinceras e críticas construtivas no decorrer deste trabalho.
- Aos Docentes do Curso de Farmacologia, indistintamente, que se dedicam com afinco e lealdade na formação dos alunos da Faculdade de Odontologia - UNICAMP.
- Ao Prof. Ronaldo Seichi Wada, pela prestimosa orientação e correção dos estudos estatísticos.
- Ao Sr. Ulisses de Oliveira Martins, pela sua habilidade e dedicação na consolidação do aparelho utilizado nesta pesquisa.
- A Sra. Sueli Duarte de Oliveira Solani, pela amizade e auxílio na revisão bibliográfica desta tese.

- À Sra. Vilma Bizuti dos Santos pela amizade e carinho com que sempre nos distinguiu.
- À Anabel Aparecida Brajão pela amizade e dedicação na tentativa de consolidar os trabalhos datilográficos.
- À C.A.P.E.S. e C.N.P.q pelo apoio dado à esta pesquisa.
- Ao Corpo Clínico do Setor Odontológico do SESC - Piracicaba, pelo apoio, compreensão e amizade dedicados.
- Ao Sr. Jorge Luiz Diorio, pelos serviços datilográficos.
- A todos que aqui não foram mencionados, mas que de forma direta ou indireta, contribuíram de forma positiva para que este trabalho viesse a ser possível, a minha sincera gratidão.

SUMÁRIO

	Página
<u>CAPÍTULO 1</u>	
INTRODUÇÃO .....	02
<u>CAPÍTULO 2</u>	
REVISÃO DA LITERATURA .....	06
1. Corticosteróides - Efeitos antiinflamatórios .	06
2. Corticosteróides e o processo inflamatório ...	16
2.1. Os mediadores químicos da inflamação ....	16
2.2. Mecanismos de Ação Antiinflamatória .....	21
3. Corticosteróides - Efeitos colaterais .....	34
<u>CAPÍTULO 3</u>	
PROPOSIÇÃO .....	44
<u>CAPÍTULO 4</u>	
MATERIAL E MÉTODOS .....	46
1. Seleção de pacientes .....	46
2. Distribuição dos grupos experimentais .....	46
3. Procedimentos cirúrgicos .....	47
4. Métodos de estudo .....	49
4.1. Variação do Volume Facial (Edema) .....	49
4.2. Variação da Abertura Bucal (Trismo) .....	52
4.3. Dor Pós-operatória .....	53
<u>CAPÍTULO 5</u>	
RESULTADOS .....	56
1. Variação Volumétrica da Face (Edema) .....	56
2. Variação da Abertura Bucal (Trismo) .....	59
3. Consumo de Analgésicos .....	62
<u>CAPÍTULO 6</u>	
DISCUSSÃO .....	66

CAPÍTULO 7

CONCLUSÃO .....	77
RESUMO .....	79
SUMMARY .....	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	82
APÊNDICE .....	96

CAPÍTULO 1  
INTRODUÇÃO

## INTRODUÇÃO

O curso pós-operatório decorrente da remoção de terceiros molares mandibulares retidos é caracterizado pelo edema, trismo e dor, como um reflexo da reação inflamatória ao traumatismo cirúrgico. Na maioria das vezes, estas complicações acarretam um grande desconforto aos pacientes, interferindo inclusive no exercício de suas atividades diárias.

Já em 1968, ROSS emitiu um importante conceito ao afirmar que "uma ótima resposta inflamatória surge como sendo um estímulo importante, rápido e não específico para a fibroplasia. Como consequência, um controle adequado, porém nunca inibitório da inflamação, resulta numa melhor evolução do processo tecidual de cura".

Este conceito de controle da inflamação parece ser importante também para autores como VANE & FERREIRA (1979), os quais argumentam que a resposta inflamatória pode ser encarada geralmente como protetora. Entretanto, ressaltam que alguns mecanismos considerados protetores neste processo, como por exemplo a fagocitose e a liberação de enzimas proteolíticas e radicais oxigenados livres pelos neutrófilos, de acordo com a intensidade, podem se transformar em fenômenos destrutivos, aumentando ainda mais a lesão tecidual e perpetuando a reação inflamatória.

Diante dessas considerações iniciais, que serão melhor abordadas no decorrer deste trabalho, deduz-se que, em determinadas situações, a inflamação pode transformar-se numa resposta desmedida, através de manifestações clínicas exageradas, acarretando mais prejuízo do que propriamente bene-

fício ao organismo. Um exemplo clássico destas situações ocorre cotidianamente em clínica odontológica, quando do período pós-operatório de intervenções que envolvem intensos traumas.

Com o objetivo de atenuar ou modular, profilaticamente, a intensidade destes modelos de resposta inflamatória, tem-se preconizado há tempos o emprego de métodos terapêuticos físicos, aliados ou não à prescrição de medicamentos com propriedades antiinflamatórias.

Dentre estes, destacam-se, pela sua potência e eficácia, os corticosteróides. Apesar de autores como GREGORI (1975) argumentarem que frente aos efeitos colaterais, em um campo como é aquele da Odontologia, a administração sistêmica de corticosteróides não pode encontrar mais do que uma limitada aplicação, trabalhos clínicos de escolas americanas e européias vem demonstrando a importância destes medicamentos no controle das complicações pós-operatórias odontológicas (HOOLEY & HOHL, 1974; VAN DER ZWAN e cols., 1982; SKJELBRED & LOKKEN, 1982; MARSHALL & WALTON, 1984).

Nestes ensaios clínicos foram empregados corticosteróides distintos, através de diferentes doses, posologias e vias de administração, obtendo-se, entretanto, resultados finais mais ou menos semelhantes no que diz respeito a atenuação do edema, trismo e dor decorrentes da remoção de terceiros molares mandibulares retidos. Dentro deste contexto, objetivou-se neste trabalho acrescentar alguma contribuição ao assunto, através de um estudo clínico comparativo dos efeitos antiinflamatórios da betametasona, quando empregada em doses e preparações farmacêuticas distintas, na hipótese de aprovei

tar os efeitos benéficos deste corticosteróide e, ao mesmo tempo, minimizar seus efeitos colaterais indesejáveis e, como consequência, procurar transmitir a segurança necessária para seu emprego, pelo Cirurgião-Dentista.

CAPÍTULO 2  
REVISÃO DE LITERATURA

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Corticosteróides-Efeitos antiinflamatórios

Os efeitos benéficos dos antiinflamatórios glucocorticóides são bem conhecidos e estudados desde quando foram isolados e sintetizados. HENCH e cols., (1949) revelaram para o mundo científico as mais importantes informações relacionadas com a hipófise e os hormônios corticais, trabalhando com os compostos E (cortisona) e F (hidrocortisona), no tratamento da artrite reumatóide e de outras patologias inflamatórias, proporcionando aos autores o prêmio Nobel de Medicina em 1950. A partir daí estes medicamentos passaram a fazer parte do arsenal terapêutico médico.

Em 1956, DOUGLAS & KESBERG já puderam oferecer uma excelente revisão do uso terapêutico dos corticosteróides em Odontologia. Os autores mencionam que foi STREAN (1952) quem publicou o primeiro enfoque científico no que diz respeito ao uso clínico destes hormônios na prática odontológica.

ROSS & WHITE (1958), relataram os resultados de uma das primeiras avaliações clínicas do uso da hidrocortisona em cirurgia oral traumática. Através de um estudo duplo-cego empregando placebo, demonstraram uma redução do edema inflamatório, estatisticamente significativa, quando o corticosteróide era empregado.

Com o passar dos anos, a evolução tecnológica proporcionou a síntese de novos compostos análogos à hidrocortisona, como por exemplo a prednisolona, a prednisona, a de-

xametasona e a betametasona, entre outros. A estrutura molecular dos glucocorticóides foi sendo alterada de modo a produzir compostos cada vez mais potentes e menos responsáveis por uma série de efeitos colaterais indesejáveis.)

Um dos primeiros ensaios com a betametasona em Odontologia, deve-se a NATHANSON & SEIFERT (1964). Num estudo duplo-cego, os autores procuraram avaliar os efeitos da referida droga comparada com um placebo, sobre cinco complicações pós-operatórias de cirurgia bucal: dor, infecção, edema, trismo e equimose. A amostragem constituiu-se de 210 pacientes que necessitavam de procedimentos orais traumáticos extensos. O grupo tratado ingeriu 4 comprimidos de 0,6 mg/dia de betametasona, durante 4 dias, no pós-operatório (dose total de 9,6 mg). Os resultados foram bastante animadores, notadamente no que diz respeito à redução do edema pós-operatório, segundo palavras dos próprios autores.

Um estudo clínico com a mesma betametasona foi realizado por HOOLEY & FRANCIS (1969), onde a metodologia de estudo, pelo seu alto nível de objetividade, deu início à evolução no campo da avaliação do edema pós-operatório em cirurgia odontológica. Os autores selecionaram uma amostra de 47 pacientes que necessitavam da remoção dos 3<sup>os</sup> molares inferiores retidos. Realizaram então um estudo duplo-cego, concluindo que os pacientes que receberam placebo apresentaram um edema inflamatório seis vezes maior que aqueles tratados com a betametasona. Os pesquisadores prescreveram este mesmo glucocorticóide a mais de 6.000 pacientes, entre 1961 e 1973, adotando a seguinte posologia: 2 comprimidos de 0,6 mg, 4 vezes ao dia, pós-operatoriamente, sendo que a dose total nunca

excedia a 24 comprimidos (14,4 mg).

A partir de 1974, o próprio HOOLEY em trabalho conjunto com HOHL (1974), modificaram este esquema posológico, que consistiu, a partir de então, na administração de 2 comprimidos de 0,6 mg na noite anterior à intervenção cirúrgica, 1 comprimido de 0,6 mg na manhã do dia da cirurgia e 6 mg de betametasona no momento da cirurgia, por via intramuscular, utilizando-se de uma preparação de depósito. A dose total deste novo esquema totalizava 7,8 mg, proporcionando a mesma eficácia antiinflamatória do estudo anterior.

MESSER & KELLER (1975), apresentaram uma técnica de injeção intramuscular de corticóide, intra-oral, após a remoção de terceiros molares mandibulares retidos, onde depositavam no músculo masseter do lado operado, 4 mg de dexametasona, em dose única. Após a obtenção de resultados favoráveis com relação à eficácia do glucocorticóide na prevenção de edema, trismo e dor, este tratamento foi preconizado em mais de 5.000 pacientes nos quais estava indicado o mesmo tipo de intervenção cirúrgica.

Os mesmos achados foram obtidos por GREENFIELD & CARUSO (1976), que através de um estudo duplo-cego com o emprego de placebo, demonstraram a eficácia da dexametasona na redução de complicações pós-operatórias como edema, trismo e dor, assim como na redução da incidência de alveolite. Os autores também utilizaram-se da via intramuscular (m. deltóide) e de uma dose única de 4 mg de dexametasona.

Muitos outros pesquisadores, trabalhando com glucocorticóides em procedimentos cirúrgicos odontológicos, demonstraram os efeitos antiinflamatórios favoráveis destas

drogas quando comparados aos apresentados em pacientes tratados com placebo. Pode-se destacar estudos mais recentes, como o de ABREU (1981), que utilizando-se da betametasona em dose única de 6 mg (preparação de depósito), por via intramuscular, imediatamente após a remoção cirúrgica de terceiros molares inclusos e impactados, comprovou mais uma vez a efetividade deste corticóide na atenuação dos fenômenos inflamatórios pós-operatórios.

Outro estudo interessante foi aquele feito por VAN DER ZWAN e cols. (1982), onde compararam os efeitos da betametasona com alguns antiinflamatórios não esteróides, como o ibuprofen, a indometacina, o ácido niflúmico, a oxifenbutazona, o ácido tranexâmico e a glafenina, concluindo ser o glucocorticóide o fármaco de eleição na atenuação das seqüelas de caráter inflamatório, quando administrada na dose total de 14,5 mg por 4 dias, divididas em 4 tomadas, em doses decrescentes. De acordo com os mesmos, tal tratamento medicamentoso foi então adotado no Departamento de Cirurgia Oral e Maxilofacial do Hospital Universitário de Groningen, Holanda, para todos os pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares inferiores, salvo aqueles cuja droga era absolutamente contraindicada.

Uma redução em 47% do edema inflamatório e da dor foi observada por SKJELBRED & LOKKEN (1982), quando a betametasona era administrada 3 horas após a remoção de terceiros molares inferiores inclusos. Utilizaram este glucocorticóide na dose única de 9 mg, por via intramuscular, comparando sua eficácia com a de um placebo (solução salina estéril). Frente a estes resultados, sugeriram que o emprego da betame

tasona, por um curto período de tempo, constitui-se num valioso aliado farmacológico por reduzir as manifestações de uma resposta inflamatória exacerbada após injúrias cirúrgicas ou acidentais de tecidos moles e ósseos.

MARSHALL & WALTON (1984) realizaram um estudo duplo-cego envolvendo 50 pacientes necessitando tratamento endodôntico. O objetivo destes autores foi observar os efeitos de uma dose única pós-operatória de dexametasona (4 mg), via IM, comparados aos de um placebo (solução salina), na redução da dor, avaliando-a na 4ª e 24ª hora após a intervenção. Concluíram que no grupo tratado com a dexametasona houve uma redução tanto na incidência como na severidade da dor 4 horas após o tratamento endodôntico. Houve também uma tendência favorável ao corticóide nas primeiras 24 horas que sucederam a intervenção. Frente a estes resultados os autores concluíram que a dexametasona (4 mg) é efetiva no controle da dor pós-tratamento endodôntico, quando comparada ao placebo.

BYSTEDT & NORDENRAM (1985), utilizaram a metilprednisolona por via oral em um estudo duplo-cego com placebo, envolvendo 20 pacientes necessitando a remoção dos terceiros molares inferiores impactados. O grupo tratado recebeu no total 48 mg deste corticosteróide divididas em três tomadas diárias por 3 dias. O objetivo dos autores foi verificar os efeitos da metilprednisolona na atenuação do edema, trismo e dor pós-operatória, concluindo que, apesar do grupo tratado ter relatado um menor desconforto pós-operatório (edema, trismo e dor), não houve nenhuma diferença, estatisticamente significativa, com relação ao grupo controle que recebeu o placebo, não justificando o emprego de corticóides em cirurgia oral me

nor.

Resultados semelhantes foram encontrados por MITCHELL & WARD-BOOTH (1985), quando compararam os efeitos antiinflamatórios da aspirina com a de uma associação de ibuprofen-codeína, em pacientes previamente tratados ou não com acetato de metilprednisolona (dose única de 80 mg). O estudo, também duplo-cego, foi efetuado empregando-se uma amostragem de 120 pacientes com indicação para a remoção de 3<sup>os</sup> molares inferiores retidos. Os resultados desta pesquisa não mostraram uma diferença significativa na redução do edema e da dor, entre o grupo tratado previamente com metilprednisolona quando comparado ao grupo controle, que recebeu salina. Concluíram então que a eficácia da metilprednisolona na atenuação destas complicações operatórias é de pouca significância clínica.

No mesmo ano, SISK & BONNINGTON (1985), compararam a eficácia do mesmo corticosteróide (metilprednisolona), um antiinflamatório não esteróide (flurbiprofen) e um placebo, na redução da resposta inflamatória aguda em 60 pacientes submetidos à remoção dos quatro terceiros molares retidos, em uma única sessão. Concluíram que o grupo tratado com corticosteróide apresentou menor grau de edema, enquanto que o grupo tratado com flurbiprofen apresentou menor sensibilidade à dor, e ainda sugeriram que uma terapia associativa entre esses agentes possa ser de extrema valia no controle das complicações pós-operatórias em procedimentos cirúrgicos orais.

PEDERSEN (1985), num estudo duplo-cego, investigou a ação preventiva de 4 mg de dexametasona sobre o edema, trismo e dor após a remoção de 3<sup>os</sup> molares inferiores impactados. A amostra constituiu-se de 30 pacientes portadores

dos 3<sup>os</sup> molares inferiores retidos, em posições idênticas. Cada paciente serviu como seu próprio controle, pois os dentes foram removidos em sítios diferentes no mesmo indivíduo sendo injetado o corticosteróide ou o placebo no músculo masseter antes do início das cirurgias. Os resultados obtidos neste trabalho mostraram que a administração do corticosteróide levou à uma redução de 50% no trismo e edema pós-operatório como também uma redução da dor de 30%. A autora concluiu que o uso pré-cirúrgico de corticóides é efetivo no caso de cirurgia de 3<sup>os</sup> molares, principalmente quando se espera uma pronunciada reação inflamatória pós-operatória, recomendando seu emprego.

ANDRADE (1985), realizou um estudo experimental em ratos visando comparar os efeitos antiinflamatórios da betametasona, quando empregada em posologias e preparações distintas. Este autor trabalhou com 45 ratos distribuídos em três grupos experimentais. O primeiro recebeu solução salina (dose única, via intraperitoneal) logo após o ato cirúrgico (ferida provocada no dorso dos animais). O segundo grupo recebeu preparação de depósito de betametasona, por via intramuscular, na dose única de 0,1 mg/kg imediatamente após o ato cirúrgico. O terceiro grupo recebeu, por via intraperitoneal, uma preparação injetável convencional de betametasona, nas doses de 0,025 mg/kg, 1 hora antes dos procedimentos cirúrgicos e 0,025 mg/kg, 4 horas após a intervenção num total de 0,05 mg/kg. O autor concluiu que tanto a solução de depósito como a convencional foram eficazes em inibir os fenômenos que caracterizavam a fase inicial da inflamação. Contudo este autor concluiu que a reparação tecidual foi menos afetada pela beta

metasona, quando a preparação convencional era empregada.

EL HAG e cols. (1985), realizaram um estudo clínico simples cego em 103 pacientes divididos em 3 grupos (2 tratados e 1 controle), necessitando a remoção de terceiros molares inferiores, de forma a observarem, comparativamente, os efeitos antiinflamatórios de 20 mg de dexametasona e da aplicação terapêutica de ultrassom. O corticosteróide foi administrado em duas doses (a primeira, 1 hora antes, e, a segunda 10 a 18 horas após a intervenção cirúrgica), enquanto que a terapia com ultrassom foi executada em duas aplicações pós-operatórias. Como conclusão, afirmaram que a dexametasona foi mais efetiva que o ultrassom no controle do edema pós-operatório, e que este último foi mais eficaz quando comparado com o grupo controle que recebeu placebo; quanto ao trismo, não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos tratados.

OLSTAD & SKJELBRED (1986), compararam os efeitos antiinflamatórios da metilprednisolona e do paracetamol em 24 pacientes submetidos à cirurgia de 3<sup>os</sup> molares inferiores retidos. O grupo tratado com o corticosteróide recebeu um total de 84 mg de metilprednisolona, por 3 dias, em doses decrescentes. Os autores não notaram diferenças significativas no que diz respeito a analgesia. Com relação ao edema, uma menor redução no grupo tratado com a metilprednisolona (29% menor em relação ao paracetamol, no 3<sup>o</sup> dia pós-operatório). Quanto a abertura bucal, notaram que a limitação deste ato foi menor no grupo tratado com o esteróide.

BEIRNE & HOLLANDER (1986), no intuito de esclarecerem os resultados conflitantes sobre a eficácia antiinfla

matéria da metilprednisolona, resolveram trabalhar com este corticosteróide (125 mg em dose única, via intravenosa) em estudo duplo-cego, envolvendo 31 pacientes indicados para a remoção dos 3ºs molares inferiores. Os resultados foram obtidos em vários tempos pós-operatórios e os autores concluíram que o edema e a dor, exceto o trismo, foram significativamente reduzidos no grupo tratado com uma única dose de metilprednisolona.

HOLLAND (1987), realizou um estudo duplo-cego onde empregou a metilprednisolona (40 mg, intravenosamente, antes do ato cirúrgico) e placebo, na remoção dos terceiros molares inferiores, com o intuito de verificar o efeito do esteróide sobre o edema pós-operatório, concluindo que houve uma redução de 56% no edema nas 24 horas pós-cirúrgicas, quando o corticóide era empregado.

A eficácia terapêutica dos corticosteróides na redução do edema foi mais uma vez atestada no trabalho clínico realizado por NOCINI e cols. (1987), que realizaram osteotomia maxilar e mandibular em 26 pacientes, divididos ao acaso, em dois grupos de estudo. O primeiro, após os procedimentos para anestesia geral, e antes do início dos atos operatórios, recebeu 4 mg de betametasona por via endovenosa e 4 mg uma hora após o início da cirurgia, pela mesma via. Recebeu também no pós-operatório, tratamento adicional com a betametasona (1,5 mg, 3 vezes ao dia por via endovenosa) e bolsa de gelo por 24 horas. O segundo grupo, referido como controle, recebeu a betametasona somente no pós-operatório (1,5 mg por via endovenosa, 3 vezes ao dia) e aplicação de bolsa de gelo por 24 horas. Os autores, frente aos resultados obtidos, con

cluíram que o grupo que recebeu a betametasona pré, trans e pós-operatóriamente, apresentou um edema significativamente menor do que aquele que recebeu a droga apenas no pós-operatório.

SOUZA e cols. (1988), estudaram os efeitos da dexametasona na prevenção do edema pós-cirúrgico. Para tanto, os autores selecionaram 51 pacientes de ambos os sexos, portadores de 3<sup>os</sup> molares retidos. Por via intramuscular, injetaram 20 mg do corticóide, logo após a sutura da ferida. O retorno para avaliação foi feito 24 horas após a cirurgia. Os pesquisadores puderam notar que 84,3% dos pacientes operados não apresentaram edema facial visível no período pós-operatório enquanto que apenas 15,6% dos pacientes evoluíram com discreto edema facial. Estes autores concluíram que a dexametasona provou ser um eficiente agente medicamentoso na redução do edema traumático pós-cirúrgico.

## 2. Corticosteróides e o processo inflamatório

### 2.1. Os mediadores químicos da inflamação

Nas últimas décadas, um sistema de geração de mediadores químicos envolvido nos processos inflamatórios vem sendo exaustivamente estudado. Este é o sistema dos metabólitos do ácido araquidônico. Trabalhos como os de BERGSTRON, DANIELSON & SAMUELSON (1964); LANDS & SAMUELSON (1968); seguidos pelos de WEEKS (1972); THOMAS & WEST (1974); FLOWER & VANE (1974); VEALE e cols. (1977); ROBERT (1977); GREENBERG & PALMER (1978); DANON & ASSOULINE (1978); VANE & FERREIRA (1979), inclusive aqueles que renderam o Prêmio Nobel de 1982 a VANE & SAMUELSON e ainda os de revisão (BRUNE, 1983; CLAMAN, 1983; ARRUDA, 1984; MAILLARD, 1984; DI ROSA e cols., 1985; GOODMAN & GILMAN, 1987), descrevem a importância desta gama de autacóides.

Segundo esses autores, o ácido araquidônico advém dos fosfolipídeos da membrana celular. Na ocorrência de uma injúria desta, ou quando ocorre grande atividade metabólica celular, estabelece-se a ativação de uma fosfolipase (fosfolipase A<sub>2</sub>) que é precursora da liberação de ácido araquidônico livre no citosol. Uma vez liberado, a metabolização deste ácido pode então ocorrer por duas vias de oxidação: a da ciclooxigenase e a da lipoxigenase, sendo que a direção do processo oxidativo vai depender do tipo celular envolvido. A via lipoxigenase gera como produto final os chamados leucotrienos que, de acordo com TURNER e cols., 1975; VANE & FERREIRA, 1979; MALMSTEN e cols., 1980; FORD-HUTCHINSON e cols.,

... constituem-se em importantes mediadores da migração leucocitária ao sítio de lesão. Além disso, *et al.*, (1981), demonstraram que a permeabilidade vascular da pele de coelho era aumentada pelo fator  $E_4$  ( $LTB_4$ ) e que este efeito era potencializado por outros mediadores inflamatórios, tais como bradicinina e prostaglandina  $E_2$ .

¶ No caso da via ciclooxigenase, o produto formado depende do tipo celular envolvido. Por exemplo, células ricas tecidos têm a capacidade de gerar prostaglandinas ( $E_2$  e  $E_2O$ ). Já o endotélio vascular gera predominantemente a prostaciclina ( $PGI_2$ ), assim como as plaquetas dão origem às tromboxanas ( $TXA_2$ ). A explicação para tal fato é devida à estas células possuírem uma maior quantidade de enzimas que direcionam o processo para o metabólito predominante do ácido araquidônico. Para uma melhor compreensão, observar a Figura 1 na página seguinte.

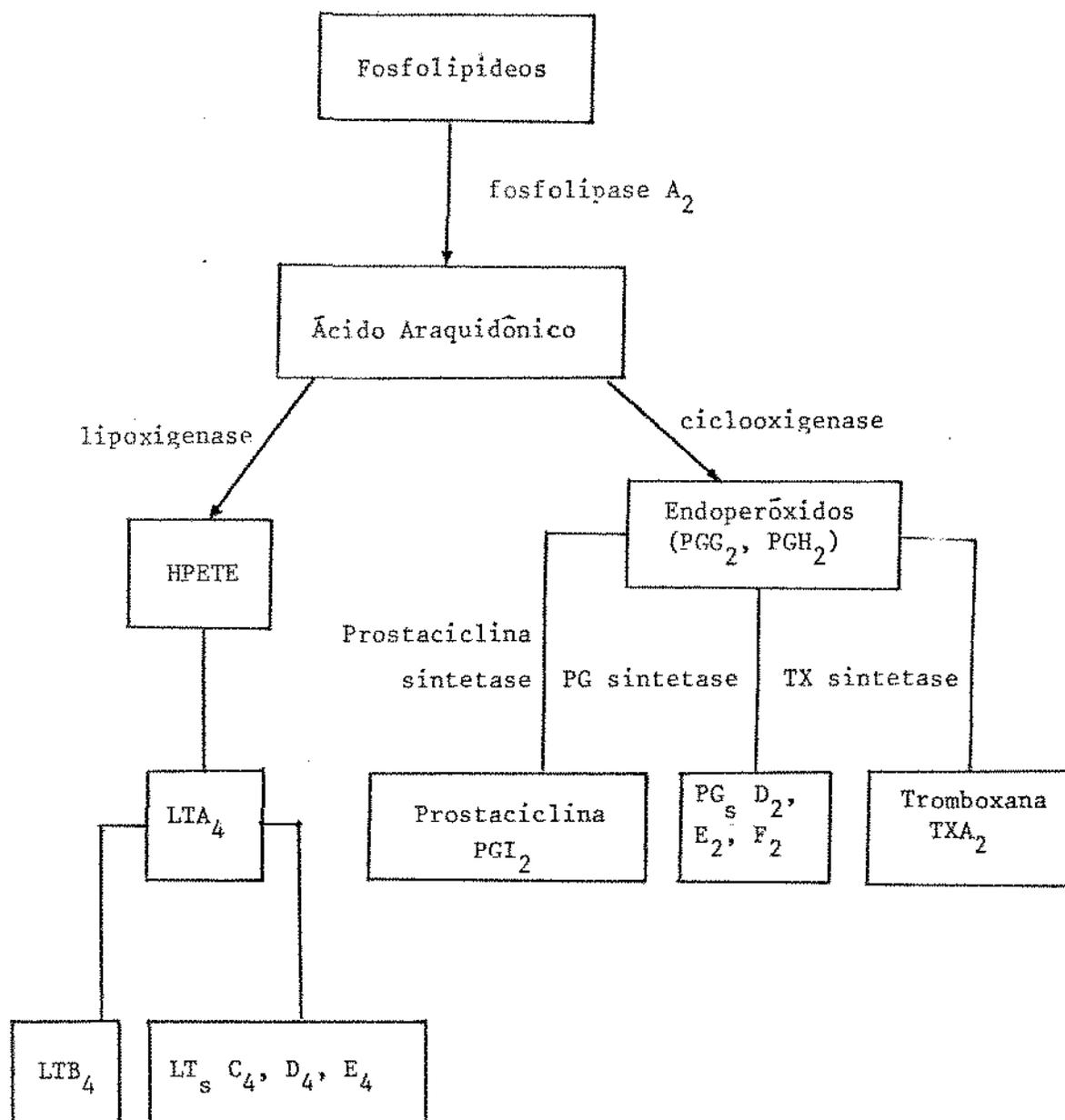


Figura 1 - Vias de metabolização do ácido araquidônico e seus produtos finais [simplificado de GOODMAN e GILMAN (1987)].

Na figura 1, observa-se que antes de ser metabolizado até seus produtos finais, ocorre a formação de produtos intermediários. Pela via ciclooxygenase, os endoperóxidos cíclicos (PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>) que possuem vida média pequena em solução aquosa, e se não houver a intervenção da prostaciclina sintetase ou da tromboxana sintetase, ocorrerá geração espontânea das prostaglandinas clássicas que por sua vez potenciam a vasodilatação e o aumento da permeabilidade capilar, induzidas pela histamina e bradicinina, que são mediadores imediatos da resposta inflamatória (VANE & FERREIRA, 1979).

Durante a década de 80, diversos trabalhos atribuíram à via lipoxigenase, importante papel no processo inflamatório (MALMSTEN e cols., 1980; FORD-HUTCHINSON e cols., 1980; WEDMORE & WILLIAMS, 1981; BECKER, 1983; HIGGS & MONCADA, 1985).

Por esta via, o ácido araquidônico é transformado em HPETE (hidroperoxieicosatetraenóico) e, a seguir, em um intermediário epóxido leucotrieno A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>). A hidrólise enzimática de LTA<sub>4</sub> leva a formação de LTB<sub>4</sub> além de dois isômeros (compostos I e II) por uma hidrólise não enzimática. Outros leucotrienos como LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub> também são espontaneamente formados, possuindo atividade do tipo substância anafilactóide de reação lenta, (MALMSTEN, 1980). Os LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub> são potentes broncoconstritores e aumentam a permeabilidade da microvasculatura (HEDQVIST e cols., 1980).

No processo inflamatório contudo, o LTB<sub>4</sub> é considerado como um dos principais mediadores, sendo responsável pela quimiotaxia, agregação de neutrófilos, aumento da permeabilidade vascular e formação de exsudato (FORD-HUTCHINSON e

cols., 1980; MALMSTEN e cols., 1980; HIGGS e cols., 1981).

É importante também destacar, nesta revisão da literatura, o possível papel do neutrófilo na inflamação.

Segundo KLEBANOFF (1980), os neutrófilos são responsáveis pela produção de radicais oxigenados tóxicos (ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila). Estes sistemas tóxicos estão inativos enquanto os fagócitos estão em repouso, sendo ativados quando há necessidade, objetivando a destruição de microorganismos invasores e outras células estranhas. Entretanto, ocasionalmente, os sistemas tóxicos são dirigidos às células normais do hospedeiro e desta forma contribuem para a patogenia do quadro inflamatório.

WEISS e cols., 1981, demonstraram que os neutrófilos humanos podem destruir uma cultura de células endoteliais humanas através da geração de quantidades citotóxicas de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ).

PALMBLAD (1984), argumenta que a produção de radicais oxigenados tóxicos pelos neutrófilos podem causar dano a muitos tipos de estruturas, exemplificando que quando as células endoteliais são injuriadas, pode ocorrer aumento da permeabilidade capilar e conseqüente formação de edema.

WEDMORE & WILLIAMS (1981), já haviam sugerido que além da função de gerar radicais tóxicos com propriedades destrutivas, os neutrófilos também teriam um papel sofisticado no controle da permeabilidade capilar, que leva à formação de edema.

## 2.2. Mecanismos de Ação Antiinflamatória

Ao que tudo indica, os mecanismos de transporte plasmático dos corticosteróides, após sua absorção, parecem estar bem estabelecidos.

Uma vez absorvidos pela corrente circulatória, segundo BAXTER & FORSHAM (1972), a solubilidade dos corticosteróides é tal que podem ser "carreados" pelo plasma, por uma alfa-globulina específica conhecida por transcortina, que liga-se às moléculas do corticóide para que se efetue o transporte.

OLIVEIRA (1983) afirma que 90% da hidrocortisona combina-se reversivelmente com a transcortina, constituindo-se num complexo de reserva. A porção restante livre (10%) é a responsável pela atividade farmacológica da droga. Quando ocorrem níveis elevados, o excesso combina-se com a albumina. Segundo este mesmo autor, os análogos sintéticos da hidrocortisona, possuem uma menor afinidade pelas proteínas plasmáticas, originando daí sua maior potência antiinflamatória. Algumas das propriedades farmacológicas dos principais corticosteróides de maior utilização clínica, podem ser vistas no quadro 1.

Quadro 1 - Algumas propriedades farmacológicas de preparações corticosteróides de maior utilização clínica. (modificado de CLAMAN, 1983).

	Potência anti-inflamatória	Dose equivalente (em mg)	Meia Vida Plasmática Aproximada (em min.)	Meia Vida Biológica Aproximada (em hs.)
HIDROCORTISONA (cortisol)	1	20	90	8-12
PREDNISONA	4	5	60	12-36
PREDNISOLONA	4	5	200	12-36
METILPREDNISOLONA	5	4	180	12-36
TRIAMCINOLONA	5	4	300	36-72
DEXAMETASONA	20-30	0,75	100-300	36-72
BETAMETASONA	20-30	0,60	100-300	36-72

Autores como JOHNSON & cols., 1982; KALWARF & cols., 1982; KEHRL & FAUCI (1983); OLIVEIRA (1983); MAILLARD (1984) e DI ROSA & cols., (1985), afirmam que após a absorção e transporte através do plasma sanguíneo, os corticosteróides irão exercer seus efeitos nas células-alvo. O transporte através destas células provavelmente ocorre por difusão, indo o corticosteróide combinar-se no citoplasma com uma proteína específica (receptor), formando um complexo corticosteróide-receptor. Este complexo, após sofrer modificação conformacional,

adquire capacidade para penetrar no núcleo das células-alvo, combinando-se reversivelmente com sítios específicos da cromatina. Na sequência, ocorrerá a transcrição de um RNA-mensageiro específico (efeito da ativação de um gene particular) que ditará, à nível citoplasmático, a síntese de uma proteína peculiar que seria a efetora da ação corticosteróide.

Segundo DI ROSA e cols. (1985), a primeira indicação de que o efeito inibitório dos corticosteróides na formação de prostaglandinas dependia da expressão genética foi dada num estudo realizado por DANON e ASSOULINE (1978). Estes autores estudaram in vitro o efeito do cortisol sobre a síntese de prostaglandinas produzidas na papila renal de ratos. A inibição da síntese de prostaglandinas ocorria e era impedida por bloqueadores do RNA e conseqüentemente da síntese proteica.

A primeira observação desta ação em células diretamente envolvidas no processo inflamatório foi feita por DI ROSA & PERSISCO (1979), que obtiveram resultados semelhantes utilizando a hidrocortisona em leucócitos fagocitários de ratos. Seguiram-se nos anos seguintes, diversos trabalhos com o objetivo de identificar estas proteínas inibitórias.

BLACKWELL e cols. (1980), demonstraram num estudo experimental que a síntese desta proteína peculiar pode ser induzida pelos corticosteróides em pulmões de cobaia e leucócitos de ratos e denominaram-na macrocortina (peso molecular 15.000).

Ainda no mesmo ano, HIRATA e cols. (1980), em estudo experimental com corticosteróides induziram a formação de uma proteína em neutrófilos de coelhos, com um peso molecu

lar de 40.000 e denominaram-na de lipomodulina.

COIX e cols. (1983), trabalharam com células renais em cultura que quando tratadas com dexametasona, sintetizam e liberam proteínas antifosfolipase. Denominaram-nas renocortinas (peso molecular de 15.000 e 30.000).

Conforme JOHNSON e cols. (1982), e GUPTA e cols. (1984) não se sabe se estas proteínas específicas são fragmentos de uma única proteína efetora da ação corticosteróide ou se constituem em proteínas distintas. Contudo, DI ROSA e cols. (1985), em uma bem elaborada revisão apontam o descobrimento de uma proteína antifosfolipase induzida por esteróide, de alto peso molecular ( $\approx$  200.000) como podendo ser a precursora das outras de peso molecular inferior.

A opinião dos autores é unânime em descrever a ação efetora desta ou destas proteínas na inibição da fosfolipase A<sub>2</sub>, sendo que as mesmas hoje são denominadas genericamente como lipocortinas. (DI ROSA e cols. 1984).

Entretando, a inibição da atividade da enzima fosfolipase A<sub>2</sub> pelos agentes esteróides parece ser ainda controversa.

FLOWER & VANE (1974) afirmam que os antiinflamatórios esteróides são geralmente inativos, ou mostram pouca atividade contra essa enzima (ou com relação à síntese de PG<sub>2</sub>).

Mais tarde, BLACKWELL e cols. (1978), incluindo FLOWER & VANE, realizaram um estudo sobre a atividade da fosfolipase A<sub>2</sub> sobre ação dos antiinflamatórios esteróides. Estes autores citam que diversos fatores, como trauma, antígeno, injeções de diversas substâncias (bradicinina, fator de

liberação da substância contratora da aorta de coelho-RCS-RF, histamina) aumentavam a atividade basal da fosfolipase. O efeito destes agentes segundo esses pesquisadores, com exceção da bradicinina, é bloqueado pela dexametasona. Citam também que o efeito bloqueador dos esteróides é cumulativo e dose-dependente. Além disso, postulam a existência de receptores sensíveis e insensíveis aos esteróides. Os esteróides não bloqueiam a atividade da fosfolipase em homogenados de células livres, e sim em células intactas, o que sugere, segundo os autores, que estas drogas atuam indiretamente na enzima, talvez por modificação do microambiente enzimático. Acreditam também que a ação antifosfolipase dos esteróides esteja na atuação destas drogas no sentido de inibir o substrato (fosfolípidos) para ação enzimática.

DRAY e cols. (1980), realizaram um estudo em que corticosteróides (hidrocortisona e dexametasona) não causaram inibição da produção de prostaglandinas por leucócitos polimorfonucleares de ratos. Estes autores concordam com a proposição de BLACKWELL e cols. (1978), e citam que os leucócitos polimorfonucleares podem representar um tipo celular insensível à ação esteróide.

PUUSTINEN e cols. (1984), realizaram experimento envolvendo sangue humano e corticosteróides (hidrocortisona, prednisolona e dexametasona). Concluíram que estes esteróides não diminuíram, in vitro, os níveis plasmáticos de tromboxanas e prostaciclina, que também se constituem em produtos do metabolismo do ácido araquidônico. Os autores concluem que os peptídeos induzidos por corticóides para inibição da fosfolipase são liberados a partir dos leucócitos em doses in

suficientes para inibir a atividade desta enzima nas plaquetas e células endoteliais.

Numa bem elaborada revisão dos mecanismos de ação antiinflamatória dos corticosteróides, JOHNSON e cols. (1982), propõem uma outra teoria, a qual envolveria duas vias distintas: uma nuclear (já descrita) e outra não nuclear. Neste trabalho, os autores utilizaram um sistema de receptor quimiotático para neutrófilos, para mostrar a rapidez pela qual o ácido araquidônico é formado. O evento inicial é a combinação de uma molécula efetora a um receptor de superfície da membrana do neutrófilo. Isto induzirá à transmetilação dos fosfolipídeos da membrana resultando num aumento da fluidez da mesma, o que causaria um influxo de  $Ca^{++}$  e ativaria uma quinase AMP cíclico dependente. Esta, por sua vez seria responsável pela fosforilação da L-lipomodulina, inativando-a e permitindo a ação da fosfolipase  $A_2$ . O que os autores propõem é que, uma vez formado o complexo corticosteróide-receptor, este poderia atuar em diversos sítios, ou seja, no influxo  $Ca^{++}$  (agindo diretamente sobre os canais de  $Ca^{++}$ ), na inibição da quinase AMP cíclico dependente ou, no caso da síntese de prostaglandinas, por uma inibição direta da fosforilação da lipomodulina. Além disto, o complexo ativo receptor-esteróide a nível nuclear aumenta o nível citoplasmático de lipomodulina. Os autores também sugerem que tal teoria pode ser aplicável à qualquer sistema celular que corespondesse à ação corticosteróide. Para o melhor entendimento do que foi descrito, observar a figura 2.

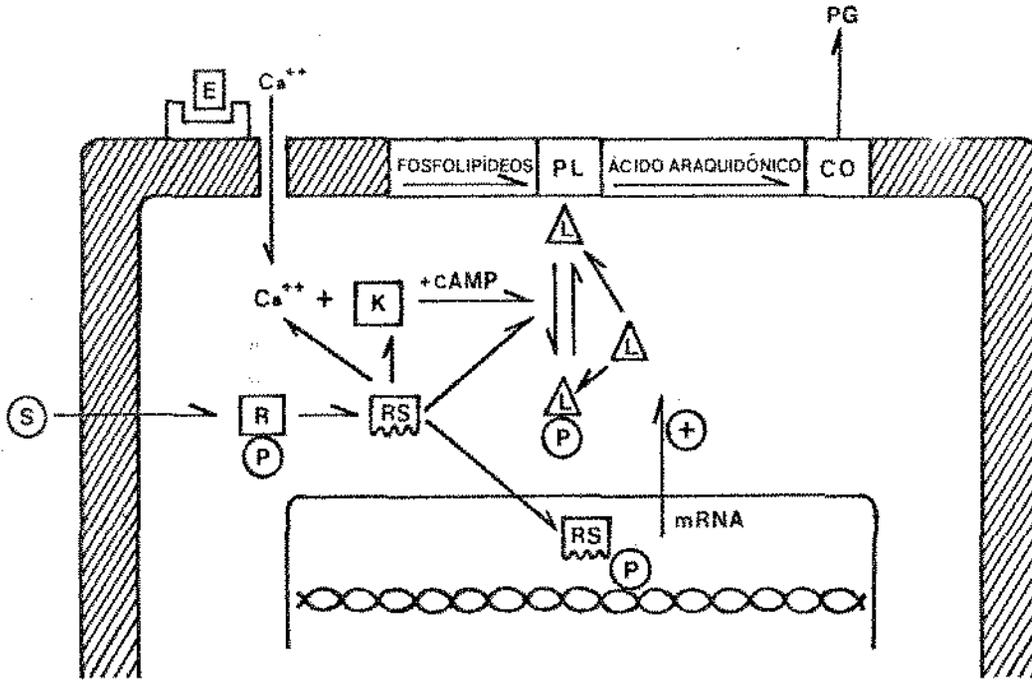


Figura 2 - Mecanismos de ação antiinflamatória dos corticosteróides, pelas vias nuclear e não nuclear (JOHNSON e cols., 1982).

legenda: S=esteróide

R=receptor

P=fosfato

RS=complexo receptor  
esteróide

K=quinase

CO=ciclooxigenase

E=efetor

Ca<sup>++</sup>=íon cálcio

cAMP=AMP cíclico

L=lipomodulina

mRNA=RNA mensageiro

PL=fosfolipídeos

PG=prostaglandina

CLAMAN (1983), cita que parece estar bem demonstrado que os corticosteróides também inibiriam a secreção de diversas enzimas proteolíticas não lisossomais, denominadas colagenase, elastase e ativador do plasminogênio, que leva à formação de plasmina. De acordo com este autor, um decréscimo na produção quantitativa das substâncias supra mencionadas pode prevenir a destruição tecidual, conseqüentemente atenuando a resposta inflamatória.

Quanto aos efeitos vasculares, STOUGHTON (1969) considera que a vasoconstrição enérgica produzida pelos corti costeróides, tem sido muito estudada como um mecanismo de ação e também para avaliar-se a potência de compostos sintéti cos.

A afirmação citada provavelmente está suportada pela ação dos corticosteróides inibindo a produção das protaglandinas (potentes vasodilatadores) pelos fibroblastos da pele, células sanguíneas e endotélio vascular, assim como modulando a resposta das células da musculatura vascular lisa aos agentes vasoconstritores. (JOHNSON e cols., 1982).

SCHAYER (1974), argumenta também que as propriedades antiinflamatórias atribuídas aos corticosteróides poderiam encontrar respaldo no fato de que estas substâncias posuem habilidade em conter a vasodilatação provocada por substâncias como a histamina e similares.

SUGIO & TSURUFUGI (1981) demonstraram em tecido de granulação induzido em ratos, que a supressão da exsudação plasmática conseguida através da administração de corticos teróides (betametasona nas doses de 0,03; 0,1 e 0,3 mg/kg) não é acompanhada por alterações do conteúdo sanguíneo e parece

não ser dependente de efeitos vasoconstritores.<sup>6</sup>

CLAMAN (1983), admite que os corticosteróides são possuidores de ação direta no sistema vascular quando administrados por via sistêmica ou tópicamente. Segundo este autor, o extravasamento de células e fluídos do compartimento intravascular para tecidos circunvizinhos, é inibido por estas drogas, sendo este efeito devido à ação vasoconstritora combinada com a limitação do tráfico de leucócitos, também induzida pelos esteróides. Além disto, este mesmo autor acredita que os corticosteróides aumentariam a integridade endotelial vascular e diminuiriam a permeabilidade capilar, o que reduziria a marginalização de neutrófilos na fase inicial da inflamação. Acrescenta ainda, que possivelmente, o principal mecanismo de ação antiinflamatória dos corticosteróides seja a redução combinada do acúmulo de neutrófilos e monócitos macrófagos no sítio inflamatório.

Prova disto é que FRUHMANN (1962), estudando a mobilização de neutrófilos em ratos através de injeção intraperitoneal de extrato bacteriano, demonstrou que quando o corticóide era injetado localmente, produzia inibição do acúmulo destas células, sugerindo um efeito direto destes hormônios provavelmente sobre a microcirculação sanguínea.

Quanto às cininas plasmáticas (bradicinina, em especial), CLAMAN (1983) acredita que os corticosteróides possam antagonizar este sistema, o qual possui papel significativo na modulação das respostas vasculares.

Todas as propostas e contestações até aqui apresentadas começaram a ser esclarecidas por trabalhos mais recentes.

DI ROSA e cols. (1985), demonstraram que o edema induzido por dexametasona era inibido somente pelos corticosteróides. Outras drogas como a indometacina (inibidora da via ciclooxigenase) e o BW 755C (inibidor das vias ciclooxigenase e lipoxigenase) falharam em causar tal efeito.

Segundo estes autores, preparações parcialmente purificadas de proteínas inibidoras da fosfolipase que suprimem efetivamente o edema por carragenina são inefetivas no edema causado por dexametasona. Desta forma, a inibição deste tipo de edema sendo induzido por glucocorticóides, dependia da indução de proteínas reguladoras diferentes daquelas que inibiam a fosfolipase. Por esta "nova proteína" ter propriedades na modulação da permeabilidade vascular e ser induzida por corticosteróides, foi denominada "vasocortina".

KOLTAI e cols. (1987), comprovaram a indução de vasocortina pelos corticosteróides. Segundo seus achados, a massa molecular destas substâncias seria superior a 10 kD, e atuariam efetivamente no edema induzido por dexametasona. Concluem que as vasocortinas são uma família de proteínas ou mediadores peptídicos contribuindo com a regulação da permeabilidade vascular pelos corticosteróides.

Coube a CARNUCCIO e cols. (1987), realizar a caracterização preliminar desta nova proteína (vasocortina). Estes autores trabalhando com extrato fluido de peritônio de ratos tratados com dexametasona, conseguiram determinar o alto peso molecular das vasocortinas (100kD) quando comparada com o peso das lipocortinas (40kD). Demonstraram que as vasocortinas são diferentes das lipocortinas quando submetidas ao calor, perdendo atividade a 70°C por 5 minutos, enquanto que as lipocortinas permanecem estáveis. Finalmente, pelo edema

produzido por dexam ser mantido principalmente pela liberação de histamina, estes autores vinculam a idéia de que a vasocortina possa interferir na liberação e/ou atividade deste mediador.

Em 1989, este mesmo grupo de pesquisadores (CARNUCCIO e cols., 1989) reportaram, in vitro, a ação da vasocortina sobre cortes de aorta bovina e de ratos, induzidos a provocar edema por dexam. Por ação enzimática, tal proteína poderia ser clivada à proteínas de menor massa molecular, porém sem perderem suas ações sobre a permeabilidade e tônus dos vasos. Comprovaram que houve redução da permeabilidade, e conseqüente, inibição do edema. Consideraram então que o efeito dos corticosteróides na vasculatura (controle da permeabilidade vascular) possa ser devido à indução da proteína vasocortina.

Um controle múltiplo da inflamação pelos corticosteróides foi proposto por DI ROSA e cols. (1985). Reunindo os achados obtidos por sua equipe e por outros autores (DANON & ASSOULINE, 1978; BLACKWELL e cols., 1980; HIRATA e cols., 1980; BLACKWELL e cols., 1982; PARENTE e cols., 1984) sugerem que o mecanismo de ação dos corticosteróides está centrado na formação de um complexo receptor-esteróide citoplasmático que penetra no núcleo da célula-alvo, estimulando, à nível de cromatina, um RNAm que induzirá a síntese de proteínas efetoras. Tais proteínas seriam as lipocortinas (inibidoras da fosfolipase A<sub>2</sub>), as vasocortinas (moduladoras da resposta inflamatória vascular) e de proteínas que aumentariam os níveis fisiológicos de kininase II (enzima conversora de angiotensina-ACE). Esta última, (ACE), responsável não só pela angiotensina II como também pela catálise da bradicina à nível pulmonar. A com-

binação destes três efeitos citados, segundo os pesquisadores, ocorre com o cortisol a níveis fisiológicos assim como doses supra fisiológicas de esteróides, e pode ajudar na formulação de uma hipótese plausível no entendimento do controle da inflamação pelos corticosteróides. Para melhor compreensão, observar a figura 3.

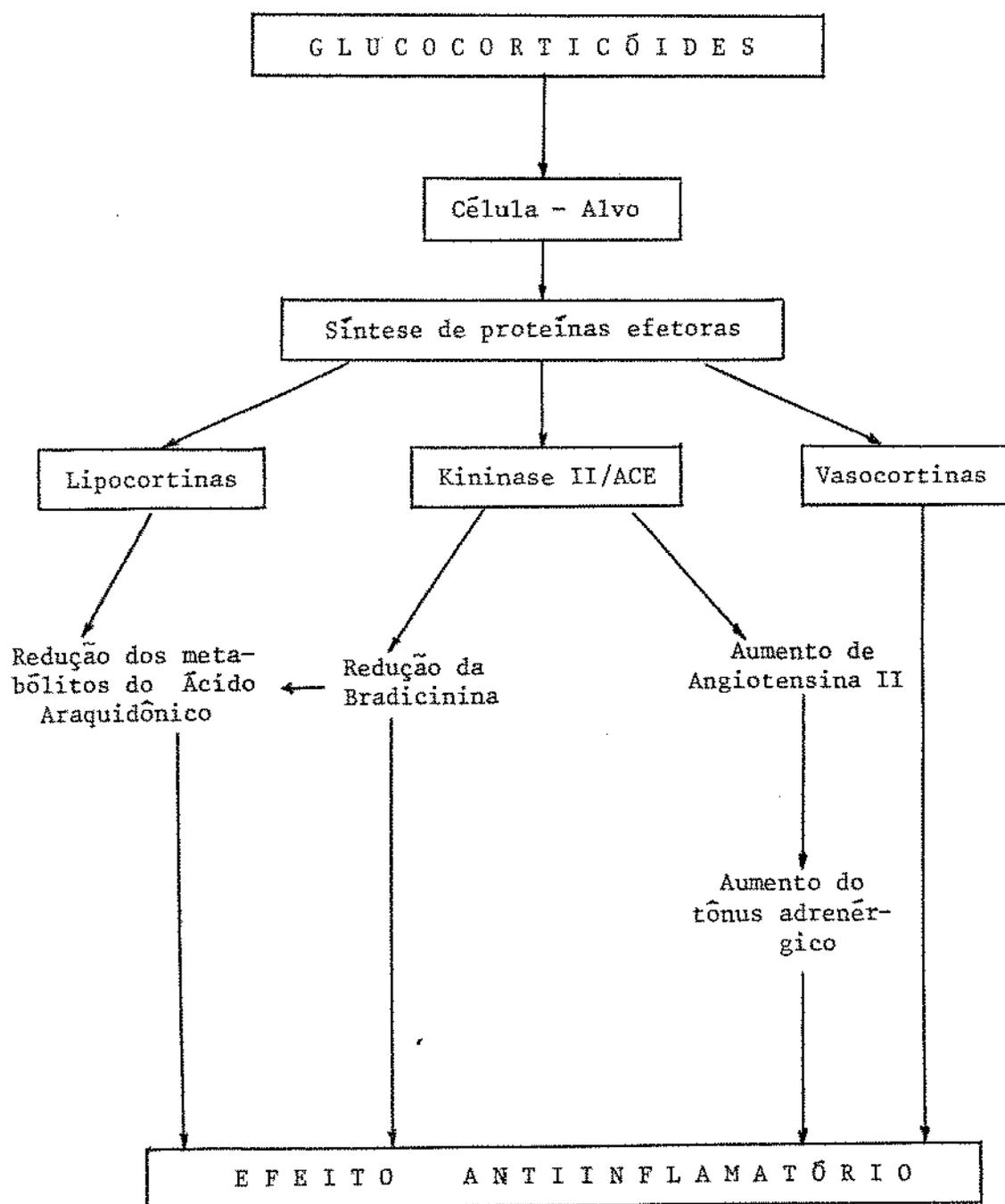


Figura 3. Síntese de proteínas efetoras induzidas por corticosteróides e suas múltiplas atuações produzindo o efeito antiinflamatório (Segundo DI ROSA e cols., 1985).

FILEP (1989), participando da 2ª Conferência Internacional sobre Leucotrienos e Prostanóides em Israel (1988), reportou que a ação antiinflamatória da dexametasona pode, pelo menos em parte, estar relacionada com sua capacidade em diminuir a formação de leucotrieno B<sub>4</sub> por granulócitos de neutrófilos humanos, quando excitados com fator de ativação das plaquetas (PAF). Ocorreria também a inibição da ligação de tal fator à membrana dos neutrófilos.

O mesmo FILEP (1989), cita outro mecanismo proposto neste evento científico pelo Dr. U. Zor e sua equipe, de Israel, onde encontraram uma supressão dos elevados níveis de cálcio intracelular pelos corticosteróides. Além deste, reportaram um decréscimo nas atividades de fosfolipase C e Kininase protéica C em resposta a ativadores.

### 3. CORTICOSTERÓIDES - Efeitos colaterais

Os efeitos indesejáveis dos corticosteróides são bastante conhecidos e exaustivamente estudados. Tais efeitos, em muitas oportunidades, contraindicam ou limitam a aplicação clínica destas drogas. Estudos amplos de revisão, como os de BELLANTI (1978); BAHN (1982); CLAMAN (1983) e OLIVEIRA (1983), são coerentes em descrever estes efeitos e unânimes em ressaltar que a incidência e gravidade dos mesmos dependem da droga, da dose empregada, da posologia e principalmente da duração do tratamento.

Um dos efeitos colaterais mais indesejáveis produzidos por este grupo de medicamentos refere-se à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). BAHN (1982) cita que a hidrocortisona (ou cortisol), corticosteróide natural, é produzida no córtex da supra-renal a partir do colesterol plasmático, na quantidade de 15 a 30 mg/dia, num ritmo frequente e de forma pulsátil (ritmo circadiano). Os níveis plasmáticos alcançam usualmente um pico de aproximadamente 20 µg/ml no início da manhã, ao redor de 8:00 horas. Este nível decresce gradualmente durante o dia, atingindo uma concentração mais baixa por volta das 24:00 horas, quando começa novamente a aumentar. A taxa de secreção de hidrocortisona é controlada através do eixo HHA com inibição por retroalimentação ("feed-back").

A causa mais comum de hipofunção relativa corticosteróide, segundo BAHN (1982), é a supressão do eixo HHA pela suplementação esteróide exógena, que curto-circuita o mecanismo de retroalimentação resultando, em muitas oportunidades, em atrofia adrenal, porém geralmente reversível. Se-

riam os fatores determinantes deste evento, os níveis plasmáticos de esteróides exógenos, como reflexo da dose e da droga empregada, bem como a duração da terapia. Doses acima dos níveis fisiológicos, de aproximadamente 20 mg de hidrocortisona ou seu equivalente (vide Quadro 1), por 5 dias ou mais, podem causar supressão adrenal por dias, meses, ou mesmo por até 2 anos. O autor acredita que doses grandes e constantes, administradas pela manhã por 4 dias ou menos são relativamente inócuas, considerando-se uma supressão efetiva e persistente do eixo HHA.

Quando os corticosteróides são administrados em uma dose pela manhã, segundo CLAMAN (1983), o aumento do nível plasmático de esteróide coincide com o nível fisiológico natural diurno. Este procedimento, por mimetizar o ritmo normal, minimiza a supressão do eixo HHA, ou seja, permite uma tarde e noite com um nível de esteróide plasmático que coincide com os níveis fisiológicos. Devido à variação individual e ao estado de "stress" em que possa se encontrar o paciente (trauma, cirurgia, infecção, etc), é virtualmente impossível determinar-se a duração mínima ou a dose máxima que resulta em supressão do eixo HHA. Como precaução, este autor preconiza que não é recomendável a utilização de preparações de depósito (de liberação lenta) de corticosteróides, por via intramuscular, pois estas prolongam a supressão do eixo HHA.

Tal assertativa já havia sido comprovada por HOOLEY & HOHL (1974) quando utilizaram preparações de depósito de betametasona, acrescentando que os níveis de cortisol endógeno retornavam ao normal somente 4 dias após a interrupção da medicação esteróide externa.

O esquema terapêutico ideal com corticosteróides, segundo CLAMAN (1983), seria aquele que não provocasse distúrbios no eixo HHA e que não interferisse sensivelmente nas variações diurnas dos níveis de cortisol endógeno plasmático. Este autor também assinala que quanto maior a meia-vida plasmática da preparação esteróide, mais prolongado será o seu efeito no eixo HHA.

De acordo com o que foi dito, WILLIANSON (1980) reportou uma depressão reversível no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal após uma única dose de 4 mg de dexametasona, utilizada em cirurgia oral.

EL HAG e cols. (1985) num estudo que compreendeu 103 pacientes necessitando cirurgia de 3ºs molares inferiores, compararam os efeitos antiinflamatórios de 20 mg de dexametasona e a aplicação terapêutica de ultrassom. Além de analisarem edema e trismo, os autores avaliaram o nível de cortisol plasmático no pré-operatório (entre 8:00 e 10:00 horas) e no 1º, 3º e 7º dias pós-operatórios. Os resultados obtidos mostraram que o cortisol plasmático era reduzido drasticamente nas primeiras 24 horas pós-operatórias, mas que retornava aos parâmetros de normalidade em torno do 3º dia após a administração do esteróide.

Outro fato que tem gerado discussões quanto ao emprego de corticosteróides é aquele relativo à capacidade destas drogas em inibir os processos de reparação animal.

SANDBERG (1964) estudou o efeito da cortisona na cura de feridas provocadas em ratos, através da medida da resistência tênsil destas feridas. Este autor observou que o tratamento corticosteróide reduzia esta resistência durante o período total da cura. Observou que se o tratamento fosse

iniciado 2 dias ou mais após o ato cirúrgico, não ocorria efeito inibitório. Além disso, concluiu que o pré-tratamento com cortisona, administrada num intervalo livre de 3 dias antes da cirurgia, não produzia efeitos na velocidade de reparação tecidual.

CHVAPIL, em 1967, afirmou que os corticosteróides exercem um efeito inibitório considerável na atividade metabólica dos tecidos conjuntivos e nos componentes individuais destes.

BAXTER & FORSHAM (1972), emitiram o seguinte conceito: "Os glucocorticóides provocam um efeito enormemente negativo na cura de feridas. O mecanismo básico envolvido inclui uma diminuição na formação de colágeno e, conseqüentemente, da fibroplasia". São inúmeros os autores que concordam com este conceito (GOODMAN & GILMAN, 1987; SCHERRER & WHITEHOUSE, 1974; COHEN, LEWIS & RESNIK, 1975; HEUGHAM & HUNT, 1975; LECHAT, 1975; GRELLET & SOUSALINE, 1975 e SCHILLING, 1976).

Todavia, alguns ensaios clínicos e laboratoriais apresentam resultados e conclusões que torna discutível o conceito emitido por BAXTER & FORSHAM (1972).

NATHANSON & SEIFERT (1964), utilizaram a beta-metasona no pós-operatório de cirurgias orais extensas. Estes autores encerram o resumo do trabalho concluindo que a beta-metasona reduz a incidência e intensidade das seqüelas inflamatórias pós-operatórias, levando-os a acreditar que a droga promovesse a cura dos tecidos traumatizados.

ABREU (1970), trabalhando com acetato de metilprednisolona, concluiu que a cura alveolar pós-exodontia, em cães, foi sensivelmente retardada quando os animais recebe-

ram 40 mg deste esteróide em dose única, via intramuscular, uma vez por semana, até a época do sacrifício.

Entretanto, o mesmo autor, tendo como modelo de estudo a cirurgia de 3<sup>as</sup> molares inclusos em humanos, comparou os efeitos da betametasona, na dose única de 6 mg (preparação de depósito), via intramuscular, com os efeitos de um placebo, concluindo através de observações clínicas que não houve diferença na cronologia de reparação alveolar entre os dois grupos.

SKJELBRED & LOKKEN (1982), trabalharam com a betametasona em dose única (9 mg) em humanos, administrada 3 horas após o ato cirúrgico de 3<sup>as</sup> molares inferiores. Estes autores relataram que, sob observação clínica, não encontraram nenhum distúrbio no processo de reparação, sugerindo que o emprego de corticosteróides por curto prazo de tempo não interfere na cura de feridas e na reparação óssea.

Por outro lado, JUNQUEIRA (1983), através de um estudo histológico do tecido de granulação induzido artificialmente em ratos, observou que a betametasona, administrada por via intraperitoneal, na dose única de 0,0428 mg/kg de peso corporal (aproximadamente metade da dose empregada em humanos) provocou uma profunda inibição do tecido de granulação.

GREELLET & SOUSSALINE (1975) admitem que os efeitos causados pelos corticosteróides sobre a cicatrização cutânea são discutíveis. Estes autores admitem que a aplicação local destas drogas retarda a reparação, porém por via sistêmica não teriam um efeito clinicamente considerável.

SMALES (1978), utilizando-se de acetato de deidro<sup>1</sup>cortisona (25 a 30 mg/kg) sistemicamente observou os

efeitos desta droga na reparação de alvéolos dentais de ratos, concluindo, através de observações histológicas, não haver diferença no tempo de cura dos alvéolos dos animais tratados em comparação com o grupo controle.

BAHN (1982), fazendo uma revisão sobre a utilização clínica dos corticosteróides em Odontologia, afirma que estas drogas podem impedir a cura de feridas através de uma degradação efetiva de colágeno.

OLIVEIRA (1983), relata que os corticosteróides dificultam a deposição de fibrina e a proliferação de fibroblastos, retardando, desta forma, a cicatrização.

ANDRADE (1980), demonstrou, através de estudos histológicos e histofotométricos, que sob efeito da dexametasona, na dose diária de 0,1 mg/kg, o tecido de granulação induzido artificialmente em ratos era sensivelmente inibido. Segundo este autor, o corticosteróide deprimia também a síntese de mucopolissacarídeos ácidos (glicosaminoglicans), substâncias essenciais para que ocorra a agregação do colágeno em forma de feixes; WALI (1983), reafirmou plenamente este conceito.

KALWARF e cols. (1982), afirma que a reparação de feridas é prejudicada durante a terapia esteróide exógena, acarretando uma série de complicações pós-operatórias. Acrescenta ainda que as deficiências na reparação podem ser devidas ao aumento da incidência de infecções ou a processos celulares alterados.

Segundo BOC & PETERSON (1981), "6 mg de dexametasona sódica ou equivalente, administrados 2 a 3 horas antes da cirurgia na tentativa de obter-se níveis tissulares ótimos no ato cirúrgico e repetidos à cirurgia, sem necessidade de

complementação pós-operatória, é uma dose ideal, pois os efeitos antiinflamatórios são de grande duração e causam efeitos mínimos na supressão do eixo HHA, na cura de feridas e na resistência às infecções".

BYSTEDT & NORDENRAM (1985), realizaram um estudo clínico envolvendo metilprednisolona (dose total 48 mg) e placebo, na redução das sequelas pós-operatórias decorrentes da cirurgia de 3<sup>os</sup> molares inferiores. Estes autores não evidenciaram retardo na cronologia de reparo pós-cirúrgico nos dois grupos em questão.

ANDRADE (1985), avaliou os efeitos antiinflamatórios da betametasona em posologias e preparações distintas. Trabalhando com ratos, este autor empregou uma solução de depósito da droga e outra preparação convencional na dose de 0,1 mg/kg. Concluiu que ambas as preparações e posologias são capazes de inibir as respostas inflamatórias iniciais, além de retardarem discretamente a reparação tecidual. Contudo, observou que o processo de reparação era menos afetado no grupo tratado com a preparação convencional.

PEDERSEN (1985), em estudo duplo-cego, estudou o efeito profilático de 4 mg de dexametasona sobre o trismo, edema e dor. Esta autora concluiu que, clinicamente, a administração deste corticosteróide a indivíduos saudáveis por um curto período de tempo, não alterava a reparação nem propiciava o aparecimento de infecções.

EL HAG e cols. (1985), comparando os efeitos antiinflamatórios da dexametasona (20 mg) e a aplicação terapêutica de ultrassom, na cirurgia de 3<sup>os</sup> molares inferiores, em 103 pacientes, reportaram a ocorrência de 2 casos de alveólite no grupo tratado com o esteróide.

OLSTAD & SKJELBRED (1986), comparando os efeitos analgésicos de um corticosteróide (metilprednisolona - dose total de 84 mg) e um analgésico não esteróide (paracetamol - dose total de 5 g) após a cirurgia de 3<sup>os</sup> molares inferiores impactados, concluíram que os efeitos adversos ocorridos eram, segundo eles, sem relevância clínica.

HOLLAND (1987), realizou um estudo duplo - cego onde empregou a metilprednisolona (40 mg, intravenosa) comparando-a com um placebo, com a intenção de observar o efeito do esteróide sobre o edema pós-operatório decorrente da cirurgia de 3<sup>os</sup> molares inferiores. De acordo com o autor, não foi observada, clinicamente, nenhuma diferença na cronologia de reparação alveolar entre o grupo tratado e placebo.

NOCINI e cols. (1987), não observaram qualquer reação adversa quando empregaram a betametasona em procedimentos cirúrgicos buco-maxilo-faciais complexos.

SOUZA e cols. (1988) estudaram os efeitos benéficos da dexametasona (20 mg) na prevenção do edema pós-cirúrgico decorrente da remoção de 3<sup>os</sup> molares. Além dos resultados favoráveis em relação ao edema, os autores não relataram nenhuma alteração no reparo alveolar.

A literatura, até o presente momento, parece indicar que a evolução da reparação de uma lesão cirúrgica de uma amostra que foi submetida a tratamento com esteróides, depende do critério utilizado para julgá-la (histológico ou clínico). Os resultados, em ambos, mostram grande divergência. Histologicamente, a reparação é retardada. Contudo a observação clínica feita pelos autores supra-citados indica que são bastante raros os casos de infecções, talvez devido à escolha de indivíduos em adequadas condições de saúde para os experimentos.

De qualquer forma, parece existir um consenso com relação ao uso de antiinflamatórios esteróides em cirurgia oral traumática, desde que estime-se a extensão do trauma, utilize-se de tratamento de curta duração e respeite-se as contra-indicações inerentes deste grupo de fármacos.

CAPÍTULO 3  
PROPOSIÇÃO

## PROPOSIÇÃO

Desde que já se encontra bem demonstrado, clinicamente, que a betametasona constitui-se num aliado terapêutico importante na atenuação da resposta inflamatória, conseqüente às intervenções odontológicas que envolvem grande traumatismo, propõe-se neste trabalho:

- Avaliar, através de um estudo clínico, e de forma comparativa, os efeitos da betametasona no controle do edema, trismo e dor pós-operatória, decorrentes da remoção de terceiros molares mandibulares retidos, quando empregada em doses, preparações farmacêuticas e vias de administração distintas.

CAPÍTULO 4  
MATERIAL E MÉTODOS

## MATERIAL E MÉTODOS

### 1. Seleção de pacientes

Foram selecionados 10 pacientes do setor de triagem da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP. Todos eram leucodermas, sendo 2 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, na faixa etária de 16 a 20 anos. Na anamnese, constatou-se que todos apresentavam um bom estado geral de saúde, como também não estavam fazendo uso de qualquer tipo de medicamentos. No caso das mulheres, nenhuma se encontrava no estado de gestação ou lactação.

As amostras eram portadoras dos terceiros molares inferiores, retidos em posição méso-angular, em disposições anatômicas similares oferecendo, desta forma, um mesmo grau de dificuldade cirúrgica.

### 2. Distribuição dos grupos experimentais

Todos os pacientes receberam dois tratamentos medicamentosos distintos no pré-operatório (remoção dos 3<sup>os</sup> molares mandibulares retidos), dependendo do lado da face operado, obedecendo ao seguinte esquema:

1. Quando a intervenção cirúrgica foi realizada no lado esquerdo da face, o paciente recebeu uma dose única de 6 mg de betametasona, preparação de depósito (CELESTONE SOLUS PAN<sup>®</sup>) - ampolas de 1 ml (3mg de acetato de betametasona e 3mg

de fosfato dissódico de betametasona) - Schering S/A - Indústria Química e Farmacêutica) por via intramuscular (m.deltóide), 1/2 hora antes do ato cirúrgico, constituindo o grupo E.

2. Quando o ato cirúrgico foi efetuado no lado direito da face, o paciente recebeu uma dose única de 4mg de betametasona, preparação convencional (CELESTONE<sup>®</sup> (comprimidos 2mg) - Schering S/A Indústria Química e Farmacêutica) por via oral, 1 hora antes da intervenção, caracterizando o grupo D.

### 3. Procedimentos Cirúrgicos

Todos os atos cirúrgicos foram executados pelo mesmo operador e auxiliar, obedecendo à seguinte sequência de passos técnicos:

a. Antissepsia: intra e extra - oral, com uma solução de timerosal a 1:1.000 (MERTHIOLATE<sup>®</sup> INCOLOR - Eli Lilly do Brasil Ltda.).

b. Anestesia: foi realizada a técnica anestésica local de bloqueio dos nervos alveolar inferior e lingual preconizada por ARRUDA e cols. (1985), completando-se, pelo lado vestibular, a anestesia do nervo bucal. Empregou-se 5,4 ml da solução anestésica de prilocaína a 3% associada ao vasoconstritor felipressina a 0,03 UI (CITANEST 3% COM OCTAPRESSIN<sup>®</sup> - Astra Química do Brasil Ltda.).

c. Incisão: através de uma lâmina de bisturi nº 15, partindo do ponto mais distal da região do trígono retromolar, foi feita uma incisão linear até a face distal do segundo molar inferior, que prosseguiu pela região cervical da face vestibular até a papila interdental, entre o primeiro molar e o segundo pré-molar inferiores.

d. Sindesmotomia e Ostectomia: com o auxílio de um sindesmôtomô tipo Mead, realizou-se o descolamento do retalho até a visualização adequada da região do dente retido. Em seguida, utilizando-se de uma broca de aço de alta-rotação (ZEKRYA nº 151), foi feita a ostectomia até conseguir-se a exposição parcial do elemento, criando condições de ser removido.

e. Remoção do Elemento Retido: Este passo foi executado empregando-se exclusivamente a técnica de alavanca, com o auxílio de alavancas do tipo Seldin.

f. Preparação da loja cirúrgica e sutura dos tecidos: através de uma cureta cirúrgica (nº 85), curetou-se cuidadosamente a loja cirúrgica, propiciando as condições necessárias para os processos de reparo. Em seguida, procedeu-se a uma coaptação das bordas da ferida, suturando-se os tecidos com fio de algodão nº 24, em pontos separados.

Não foi utilizado na presente pesquisa nenhum método físico para controle do inchaço, como exemplo a temperatura, como também nenhum outro medicamento ou fármaco no pré-operatório, com exceção das soluções antisséptica e anestésica local mencionadas.

Todos os atos cirúrgicos foram iniciados às 8:00 horas, com uma duração média de 35 minutos cada um, com o objetivo da administração do corticosteróide exógeno coinci

dir com os níveis plasmáticos mais elevados do cortisol endógeno e, desta forma, interferir o mínimo possível no ritmo circadiano do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (BAHN, 1982; CLAMAN, 1983; KEHRL & FAUCI, 1983).

Os pacientes foram orientados a se alimentar através de uma dieta líquida ou semi-líquida, hiperproteica, nas primeiras 48 horas pós-cirúrgicas. Além destes cuidados, outros foram recomendados como: evitar esforço físico, não tocar a ferida cirúrgica, evitar exposição demasiada ao sol e não realizar bochechos de qualquer espécie.

Cumprido salientar que o intervalo entre as cirurgias (lado esquerdo e direito, sempre nesta ordem), foi de 3 semanas.

#### 4. Métodos de estudo

##### 4.1. Variação do Volume Facial (Edema)

Para a mensuração do edema pós-operatório, foi utilizado um aparato preconizado pelo autor, baseado no de BREYTENBACH (1978) e feitas algumas modificações. Para uma melhor compreensão de como as medidas foram obtidas, faz-se necessário a descrição do mesmo, composto por 5 peças:

- a) Garfo de mordida: utilizou-se um garfo de mordida do arco facial de um articulador semi-ajustável (GNATUS 86000). Sobre este garfo, empregou-se material termoplástico (GODIBAR<sup>®</sup> - Lysanda Produtos Odontológicos Ltda.), levando a seu ponto de plasticidade

dade máxima, segundo as instruções do fabricante. Obteve-se então, o registro da mordida em oclusão cêntrica (mordida habitual) (Figura 4-A).

- b) Suporte: construiu-se um suporte de acrílico com uma abertura numa das extremidades, para que o cabo do garfo de mordida fosse introduzido e fixado com um parafuso. Na outra extremidade foi feito um chanfro para encaixar um suporte com uma régua milimetrada (Figura 4-B).
- c) Régua com suporte: construiu-se também em acrílico um suporte sobre o qual fixou-se uma régua metálica milimetrada. Esta peça podia ser fixada tanto para a direita quanto para a esquerda no suporte principal, através de um parafuso (Figura 4-C).
- d) Cursor: Novamente fazendo uso de resina acrílica, confeccionou-se uma peça que pudesse correr livremente sobre a régua e seu suporte e ser fixado para a mensuração. Nesta peça fez-se um orifício para que bastões metálicos pudessem deslizar perpendicularmente ao conjunto e serem fixados no aparato até então descrito (Figura 4-D).
- e) Hastes e conformadores: empregou-se bastões de aço inoxidável em cujas extremidades dobradas foram soldadas duas tiras de aço inox:

Uma cônica para a direita, a outra cônica para a esquerda. As tiras de aço eram flexíveis, possibilitando ao operador conformá-las e adaptá-las segundo o perfil facial lateral do paciente, nos dois lados mensurados. A conformação das tiras de aço foi feita de forma a acompanhar a borda do corpo da mandíbula partindo-se do ponto craniométrico Gônio até a linha mediana da face, na região do mento. Com esse procedimento tentou-se obter uma área maior na qual o edema expandiria os tecidos faciais externos, onde geralmente visualizou-se a deformidade daquela região facial (Figura 4-E).

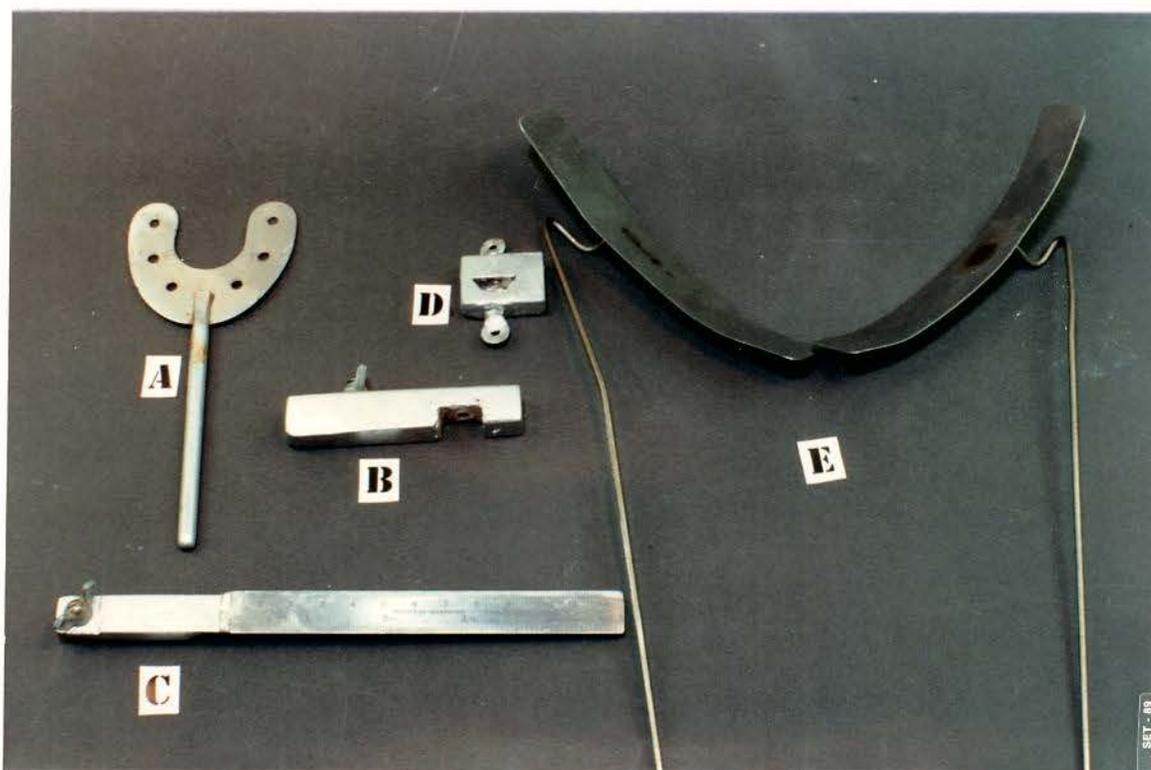


Figura 4 - Aparelho para medição do edema inflamatório, através do contorno facial (modificado de BREYTENBACH, 1978).

Para um melhor entendimento do método de mensuração do edema inflamatório, observar a Figura 5.

As medidas foram obtidas em três tempos de estudo distintos: pré-operatoriamente, 24 horas e 48 horas após as cirurgias.



Figura 5. Medida da variação do volume facial, causada pelo edema.

#### 4.2. Variação da Abertura Bucal (Trismo)

A extensão da abertura da boca foi obtida pelas medidas da distância interincisal, através de um paquímetro, tendo como pontos de referência as bordas incisais dos incisivos centrais (11 e 41).

As mesmas foram também tomadas no pré-operatorio e nos tempos de 24 e 48 horas apos o ato cirurgico. Para melhor esclarecimento do metodo empregado, observar a Figura 6.



Figura 6. Tomada da distância interincisal para a avaliação da abertura bucal.

#### 4.3. Dor Pos-operatoria

Este sintoma foi avaliado atraves do metodo de consumo de analgesico (HOOLEY & FRANCIS, 1969; GREENFIELD & CARUSO, 1976; PEDERSEN, 1985 e BEIRNE & HOLLANDER, 1986).

Os pacientes receberam, logo após cada intervenção, 10 comprimidos de 500 mg de paracetamol (ERALDOR<sup>®</sup> - Schering S/A Indústria Química e Farmacêutica), sendo instruídos a tomar, via oral, 1 ou 2 comprimidos a cada 4 horas, somente em caso de ocorrência e persistência da dor pós-operatória.

A quantidade de comprimidos utilizada pelo paciente, após cada ato cirúrgico, foi anotada pelo mesmo, de acordo com as orientações expressas no protocolo da Figura 7.

<u>PROTOCOLO DE PESQUISA</u>		
NOME DO PACIENTE:	.....	
DATA DA INTERVENÇÃO:	.../.../...	LADO OPERADO: .....
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO:	BETAMETASONA	VIA: .....
<u>CONSUMO DE ANALGÉSICOS</u>		
19 DIA (O mesmo em que foi realizada a cirurgia)		
..... comprimido(s)	às .....	hs.
..... comprimido(s)	às .....	hs.
..... comprimido(s)	às .....	hs.
..... comprimido(s)	às .....	hs.
		Total = .....
29 DIA		
..... comprimido(s)	às .....	hs.
..... comprimido(s)	às .....	hs.
..... comprimido(s)	às .....	hs.
..... comprimido(s)	às .....	hs.
		Total = .....
39 DIA		
..... comprimido(s)	às .....	hs.
..... comprimido(s)	às .....	hs.
..... comprimido(s)	às .....	hs.
..... comprimido(s)	às .....	hs.
		Total = .....
<hr/>		
<u>ORIENTAÇÃO:</u>	Tomar 1 ou 2 comprimidos a cada 4 hs.	
	na ocorrência e de acordo com a intensidade da dor.	

Figura 7. Protocolo utilizado pelos pacientes para anotações do consumo de analgésicos.

#### 4.4. Análise Estatística

Os valores obtidos para a variação volumemétrica da face e variação da abertura bucal, por grupo estudado foram tratados, estatisticamente, através da aplicação do teste t (unilateral), ao nível de significância de 10%, para dados emparelhados.

Com relação ao consumo de analgésicos, foi construído um intervalo de confiança ao nível de 90%.

CAPÍTULO 5  
RESULTADOS

Tabela 2. Intervalo de confiança para a média da variação volumétrica da face, segundo o período e segundo o lado operado.

Período	Lado	
	Esquerdo	Direito
0-24	1,87 - 3,31	1,31 - 2,29
0-48	3,14 - 5,26	1,98 - 4,12

Para comparar os lados esquerdo e direito nos períodos de 0-24 hs e 0-48 hs, foi feita a representação esquemática com base na Tabela 2, conforme mostra o Gráfico 1.

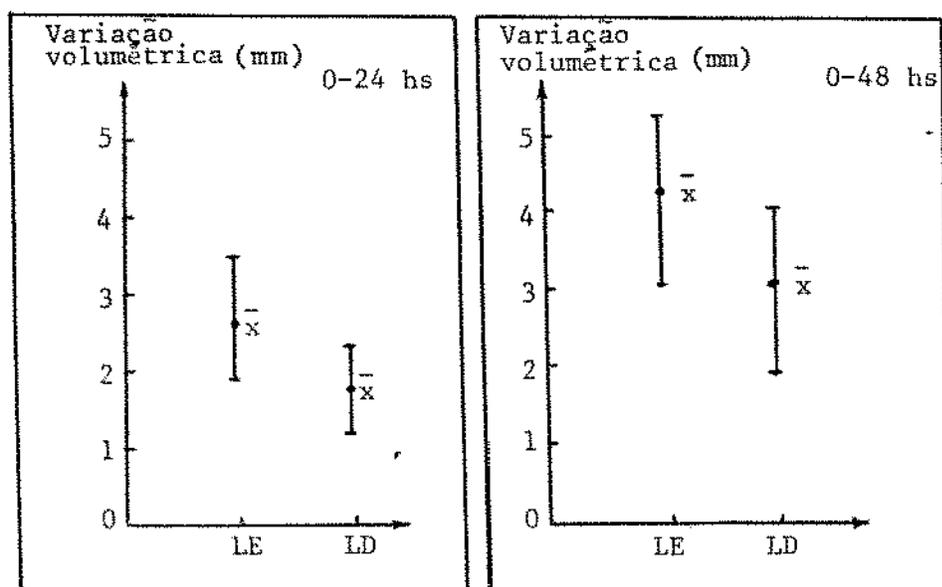


Gráfico 1. Representação gráfica dos intervalos de confiança e a média ( $\bar{x}$ ) para os lados esquerdo (LE) e direito (LD), nos períodos de 0-24 hs e 0-48 hs.

Os resultados da Tabela 1 e a observação do Gráfico 1 sugerem que em média as medidas da variação volumétrica da face para o lado esquerdo sejam superiores às medidas do lado direito. Para a verificação de tal fato foi utilizado o teste t (unilateral), ao nível de significância de 10%, para dados emparelhados, considerando-se a diferença entre as medidas do lado esquerdo e as medidas do lado direito, para os períodos de 0-24 hs e 0-48 hs. Os resultados do teste estão na Tabela 3.

Tabela 3. Valor do teste t, para a diferença entre os lados esquerdo e direito nos períodos de 0-24 hs e 0-48 hs.

Período	teste t
0-24 hs	1,69 (1)
0-48 hs	1,40 (1)

(1) significativa ao nível de 10%.

Estes resultados, ao nível de significância de 10%, permitem afirmar que, em média, as medidas do lado esquerdo, para a variação volumétrica da face, no período de 0-24 horas é superior às medidas do lado direito. No período de 0-48 horas, em média, as medidas da variação volumétrica da face para o lado esquerdo são superiores em relação ao lado direito.

## 2. Variação da Abertura Bucal (Trismo)

A Tabela 4 mostra as médias das medidas da variação de abertura bucal nos tempos pré-operatórios e pós-operatórios de 24 e 48 horas.

Tabela 4. Média e desvio padrão da variação da abertura bucal para os tempos pré-operatório e 24 horas e 48 horas pós-cirúrgicos, segundo o lado operado.

Tempo	Lado			
	Esquerdo		Direito	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Pré	41,60	1,51	42,82	3,07
24 hs	29,02	7,72	30,89	9,39
48 hs	31,42	10,14	32,61	9,34

Para cada tempo de estudo constituiu-se um intervalo de confiança de 90% para os lados esquerdo e direito, conforme Tabela 5.

Para comparar os lados esquerdo e direito nos tempos pré-operatório, 24 e 48 horas pós-operatórios, foi feita a representação esquemática com base na Tabela 5, conforme mostra o Gráfico 2.

Tabela 5. Intervalo de confiança para a média da variação da abertura bucal, segundo o tempo e segundo o lado operado.

Tempo	Lado	
	Esquerdo	Direito
Prē	40,74 – 42,46	41,05 – 44,59
24 hs	24,56 – 33,48	25,48 – 36,30
48 hs	25,57 – 37,27	27,22 – 38,00

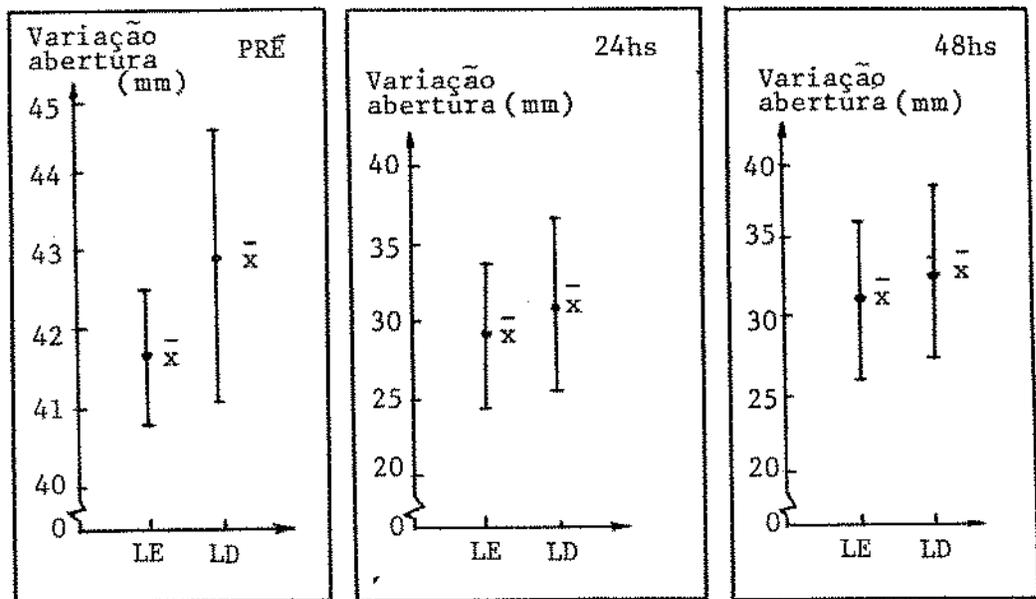


Gráfico 2. Representação gráfica dos intervalos de confiança e a média ( $\bar{x}$ ) para os lados esquerdo (LE) e direito (LD), nos períodos prē-operatório, 24 e 48 horas pós-operatório.

Os resultados da Tabela 4 e a observação do Gráfico 2 sugerem que em média as medidas do lado esquerdo sejam inferiores às medidas do lado direito. Para a verificação de tal fato foi utilizado o teste t (unilateral) para dados emparelhados, considerando-se a diferença entre as medidas do lado esquerdo e as medidas do lado direito, para os períodos pré-operatório, 24 e 48 horas pós-operatório. Os resultados do teste estão na Tabela 6.

Tabela 6. Valor do teste t, para a diferença entre os lados esquerdo e direito nos períodos pré-operatório, 24 e 48 horas pós-operatório.

Período	teste t
Pré	-1,62 (1)
24 hs	-0,93 (2)
48 hs	-0,66 (2)

(1) significativa ao nível de 10%

(2) não significativa

A Tabela 6 mostra que apenas no período pré-operatório há um resultado significativo, ao nível de 10%, indicando que em média as medidas do lado esquerdo são inferiores às medidas do lado direito, quanto à variação da abertura bucal. Os demais resultados não se mostraram significantes.

### 3. Consumo de Analgésicos

A Tabela 7 mostra as médias do consumo de analgésicos no dia operatório e pós-operatório de 24 e 48 horas.

Tabela 7. Média e desvio padrão do consumo de analgésicos no dia operatório e pós-operatório de 24 e 48 horas.

Período	Lado			
	Esquerdo		Direito	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Dia/Operatório	2,50	1,18	1,70	0,67
24 hs	1,10	1,37	0,70	0,95
48 hs	0,30	0,67	0,11(1)	0,11

(1) Excluído um paciente

Para cada período em estudo construiu-se um intervalo de confiança de 90%, para o consumo médio de analgésicos no dia operatório e pós-operatório de 24 e 48 horas, para os lados esquerdo e direito operados, conforme mostra a Tabela 8.

Para comparar o consumo médio de analgésicos no dia operatório e pós-operatório de 24 e 48 horas, para os lados esquerdo e direito operados, utilizou-se a representação esquemática dos intervalos de confiança, com base na Tabela 8, conforme mostra o Gráfico 3.

Tabela 8. Intervalo de confiança para o consumo médio de analgésicos no dia operatório e pós-operatório de 24 e 48 horas, para os lados esquerdo e direito operado.

Período	Lado	
	Esquerdo	Direito
Dia/Operatório	1,83 - 3,17	1,32 - 2,08
24 hs	0,32 - 1,88	0,16 - 1,24
48 hs	0,00 - 0,68	0,06 - 0,16

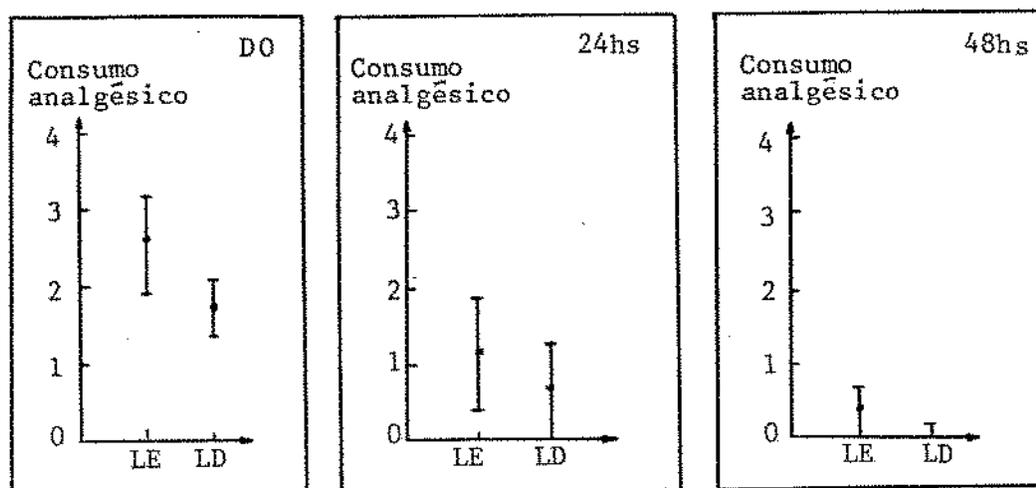


Gráfico 3. Representação gráfica dos intervalos de confiança e a média ( $\bar{x}$ ) para o consumo médio de analgésicos no dia operatório (DO) e pós-operatório de 24 e 48 horas, para os lados esquerdo (LE) e direito (LD).

Foi excluído da análise dos resultados um caso de uma paciente, que demonstrando muita expectativa de dor pós-cirúrgica, tomou uma grande quantidade de analgésicos profilaticamente. Entretanto, esse caso foi computado com relação à variação volumétrica de face e abertura bucal.

Observando-se o Gráfico 3, para o dia/operatório, verifica-se que o consumo médio de analgésico quando o lado direito foi operado, foi 32% inferior ao consumo médio de analgésico verificado por ocasião da operação do lado esquerdo. Para o período de 24 horas pós-operatório, o consumo médio de analgésico para a operação do lado direito foi 36,4% menor que o consumo médio verificado para o lado esquerdo. Para o período de 48 hs pós-operatório, o consumo médio de analgésico para o lado direito foi 63,3% menor que para o lado esquerdo.

Para o lado esquerdo no período de 24 hs pós-operatório, 50% dos pacientes não tomaram analgésico, ao passo que para o lado direito esse percentual foi de 60%.

Para o período de 48 hs pós-operatório, tanto para o lado esquerdo quanto para o lado direito, 80% dos pacientes não tomaram analgésico.

CAPÍTULO 6  
DISCUSSÃO

## DISCUSSÃO

As complicações pós-operatórias decorrentes da remoção de terceiros molares mandibulares retidos são bem conhecidas, caracterizando-se classicamente pelo edema, trismo, dor e limitação da função.

Estes fenômenos, aliados a outros de menor ou maior importância, fazem parte da resposta inflamatória à injúria. Tal processo é controlado por mecanismos homeostáticos ainda não perfeitamente compreendidos, que deflagram a atuação de substâncias farmacologicamente ativas, configurando os diversos sistemas flogísticos. Tais sistemas, em etapas e intensidades distintas, determinam alterações na microcirculação local. A primeira delas é a vasodilatação, que pode ser atribuída a dois fatores:

1. Bloqueio das terminações dos nervos simpáticos responsáveis pela vasoconstrição, com consequente predomínio dos nervos vasodilatadores (parassimpáticos).

2. Paralisação das fibras musculares lisas da parede dos referidos vasos sanguíneos, provocando um certo grau de relaxamento, o que favorece o aparecimento da vasodilatação.

Além da vasodilatação, ocorre uma diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade vascular. O calibre aumentado dos vasos sanguíneos pode ser tal que induz a uma estase circulatória. Paralelamente, ocorre uma tumefação do endotélio em virtude dos mediadores químicos criarem um processo de infiltração ou fenestração nas células endoteliais. Esta modificação na textura endotelial cria con

dições favoráveis a um aumento da permeabilidade, ou seja, os vasos passam a facilitar a passagem de plasma e elementos figurados de seu interior para os espaços intersticiais. O excesso de proteínas extravasadas com conseqüente diminuição da concentração intravascular causa aumento da pressão oncótica intersticial, que por sua vez, provoca a exsudação. Este acúmulo de líquido no compartimento extra-celular intersticial configura o edema inflamatório.

A eficácia dos corticosteróides na redução do edema tem sido demonstrada em vários trabalhos clínicos, usando-se como modelo a remoção de terceiros molares inclusos inferiores retidos (MESSER & KELLER, 1975; GREENFIELD & CARUSO, 1976; SISK & BONNINGTON, 1985; PEDERSEN, 1985; EL HAG e cols, 1985; OLSAD & SKJELBRED, 1986; BEIRNE & HOLLANDER, 1986; HOLLAND, 1987) inclusive naqueles onde foi empregada a betametazona (NATHANSON & SEIFERT, 1964; HOOLEY & FRANCIS, 1969; HOOLEY & HOHL, 1974; ABREU, 1981; VAN DER ZWAN, 1982; SKJELBRED & LOKKEN, 1982).

Os mecanismos pelos quais os corticosteróides reduzem a formação de edema têm sido bastante estudados. A vasoconstricção enérgica produzida pelos esteróides é considerada como um parâmetro na avaliação da potência dos compostos sintéticos (STOUGHTON, 1969). A inibição da produção das prostaglandinas (potentes vasodilatadores) assim como a modulação da resposta da célula da musculatura lisa dos agentes vasoconstritores (JOHNSON e cols, 1982) parece suportar o efeito vasopressor dos corticosteróides frente à permeabilidade vascular e vasodilatação (fenômenos inflamatórios). Esta ação vasoconstritora associada à limitação da diapedese dos elementos sanguíneos também foi sugerida por CLAMAN (1983). De fa-

to, não se pode desprezar a interessante hipótese do controle da permeabilidade vascular pelos corticosteróides ser também devido a uma ação indireta, através da diminuição da migração de neutrófilos para o local inflamado, pois segundo WEDMORE & WILLIAMS (1981), os leucócitos polimorfonucleares, durante sua passagem através das paredes vasculares pode secretar enzimas que quebram substâncias presentes nas junções entre as células endoteliais adjacentes, propiciando o aumento da permeabilidade capilar.

A descoberta de proteínas induzidas por corticosteróides com ação sobre os vasos (vasocortinas) trouxe mais conhecimento sobre a modulação da resposta inflamatória vascular por este grupo de drogas (DI ROSA e cols, 1985; KOLTAI e cols, 1987; CARNUCCIO e cols, 1987).

O controle da permeabilidade vascular está ligado à ação do esteróide sobre as células endoteliais e consequente produção de proteínas específicas (vasocortinas) pelas mesmas (CARNUCCIO e cols, 1989). Contudo, a redução do edema consequente de um trauma cirúrgico (remoção dos terceiros molares inferiores inclusos) deve ser considerado como uma somatória de controles múltiplos da inflamação (DI ROSA e cols, 1985), ou seja: indução de proteínas moduladoras da resposta vascular (vasocortina) e de proteínas que aumentariam os níveis de Kininase II (enzima conversora de Angiotensina-ACE), que podem aumentar o tônus vascular simpático.

Os resultados obtidos no presente trabalho para a avaliação do edema inflamatório, através da variação volumétrica da face, tratados estatisticamente, permitem afirmar que, em média, as medidas do lado esquerdo da face (onde foi empregada a preparação de depósito) no período de 0 a 24

horas pós-operatórias, foram superiores às medidas do lado direito, quando foi usada a preparação convencional de betametasona. Os mesmos resultados foram observados no período de 0 a 48 horas, permitindo deduzir-se que a preparação convencional parece ter sido mais eficaz na redução do edema pós-operatório, quando comparada à solução de betametasona de ação prolongada. Diante disso, pode-se sugerir que o grau de redução do edema inflamatório induzido pela betametasona seja dose-dependente, desde que a preparação convencional contém 4 mg deste corticosteróide sintético, sob a forma de fosfato dissódico de betametasona, de absorção rápida, enquanto a preparação de depósito é uma associação de um éster solúvel (3mg de fosfato dissódico) e um pouco solúvel (3 mg de acetato de betametasona), este de absorção muito lenta.

A limitação da abertura bucal que se segue à um ato cirúrgico, como a remoção dos terceiros molares inferiores impactados, é conhecida como trismo. Este fenômeno caracteriza-se por uma contração muscular patológica severa, mantida e dolorosa, produzida por estímulos repetidos dentro de uma frequência que não permite o relaxamento muscular. A contratura dos músculos da mastigação, nesta situação, especialmente o masseter, caracteriza o trismo pós-operatório. Além disto, a redução da abertura bucal é consequência de um mecanismo voluntário onde a limitação dos movimentos mandibulares ocorre com o intuito de evitar-se uma sensação dolorosa (PEDERSEN, 1985).

A redução do trismo que se segue à remoção dos terceiros molares inferiores retidos pelo uso de antiinflamatórios esteróides foi bem estudada. Contudo, alguns trabalhos (EL HAG e cols, 1985 e BEIRNE & HOLLANDER, 1986) onde foram

empregadas a dexametasona e a metilprednisolona, respectivamente, citam não ter havido diferença significativa entre o grupo tratado e o controle.

' Todavia, a maioria dos trabalhos clínicos evidenciaram a redução desta complicação pós-operatória quando os corticosteróides eram empregados (MESSER & KELLER, 1975; GREENFIELD & CARUSO, 1976; PEDERSEN, 1985; OLSTAD & SKJELBRED, 1986), incluindo trabalhos onde se usou a betametasona (HOOLEY & FRANCIS, 1969; HOOLEY & HOHL, 1974; ABREU, 1981; VAN DER ZWAN e cols, 1982).

Os resultados obtidos na presente pesquisa com relação a abertura bucal, apontam uma diferença estatisticamente significativa, ao nível de 10%, quando o lado esquerdo era comparado com o direito no período pré-operatório, com valores inferiores para o lado esquerdo. A explicação para tal fato pode ser devida a um discretíssimo grau de limitação da abertura bucal, mesmo após terem sido decorridos 21 dias da primeira intervenção cirúrgica, que sempre foi realizada no lado esquerdo. Este argumento encontra suporte no trabalho de TEN BOSCH & VAN GOOL (1977), que concluíram que o trismo decorrente da remoção de terceiros molares pode persistir por até 3 semanas.

No presente trabalho, como era esperado, ocorreu o trismo pós-operatório, após cada intervenção cirúrgica, caracterizado pela diminuição da abertura bucal, quando comparada às medidas pré-operatórias. Entretanto, não houve uma diferença significativa entre os lados operados em ambos os períodos pós-operatórios estudados (24 e 48 horas), permitindo sugerir-se que, independente da dose, da via de administração e da preparação de betametasona empregada, o trismo se

se manifesta com um grau semelhante no período pós-operatório.

O processo inflamatório que se instala após a cirurgia dos terceiros molares inferiores retidos apresenta também um componente doloroso, geralmente de média a grande intensidade.

A liberação de mediadores químicos vasoativos, além de induzirem vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, também podem participar nos intrincados mecanismos da dor inflamatória.

Segundo LORENZETTI & FERREIRA (1985), a hiperalgia inflamatória resulta da ação concomitante de dois mecanismos distintos de estimulação dos nociceptores. Um mecanismo ativa diretamente o influxo de  $\text{Na}^+$  e é responsável pela iniciação da ativação do receptor (histamina, bradicinina, estimulação térmica ou mecânica). O segundo mecanismo não gera atividade nociceptora, mas facilita sua ativação. Isto é devido provavelmente a eventos metabólicos que ocorrem no nociceptor e está associado com o aumento de AMPc e  $\text{Ca}^{++}$ . Neste contexto, as prostaglandinas do tipo  $\text{E}_2$  e  $\text{I}_2$  (prostaciclina) liberadas durante a inflamação, podem agir como receptores de membranas ativando a adenilciclase (que induz ao aumento de AMPc) e/ou promovendo o influxo de  $\text{Ca}^{++}$ .

A dipirona, segundo estes mesmos autores citados no parágrafo anterior, poderia agir de duas maneiras no controle da hiperalgia; inibindo a ativação da adenilciclase pelas substâncias hiperalgênicas (prostaglandinas  $\text{E}_2$  e  $\text{I}_2$ ) e causando o bloqueio direto do influxo de  $\text{Ca}^{++}$  dentro do nociceptor.

Desde que parece estar bem estabelecido que os corticosteróides induzem a síntese de proteínas inibitórias de fosfolipase A<sub>2</sub>, denominados genericamente por lipocortinas (DI ROSA e cols, 1984), seria fácil deduzir que a atenuação da dor provocada pela betametasona seria atribuída à inibição da síntese de prostaglandinas, produtos metabólicos do ácido araquidônico e consideradas como substâncias hiperalgésicas.

Entretanto, FLOWER (1974) destaca que os anti-inflamatórios esteróides têm pouca ou nenhuma ação sobre a síntese e liberação de prostaglandinas, conceito este ratificado por DRAY e cols (1980), os quais demonstraram que a hidrocortisona e a dexametasona, em várias concentrações, não tiveram efeito na produção de prostaglandinas geradas de leucócitos polimorfonucleares de ratos.

Não se pode deixar de destacar outros mecanismos que podem estar envolvidos na patogenia da dor inflamatória. Os leucócitos que migram e acumulam-se no local inflamado, são responsáveis pela liberação de enzimas lisossômicas e pela produção de radicais oxigenados livres (superóxido, peróxido de hidrogênio e hidroxilas livres), como decorrência dos processos de fagocitose e digestão enzimática dos restos inflamatórios.

Estes radicais livres, se por um lado fazem parte de um mecanismo protetor contra microrganismos invasores, por outro lado, quando liberados em excesso, são tóxicos às células do hospedeiro, gerando mais inflamação e, conseqüentemente, hiperalgesia (KLEBANOFF, 1980; HARLAN e cols, 1981; WEISS e cols, 1981; PALMBLAD, 1984).

Reforçando este conceito, JASANI (1979) argumenta que a diminuição do acúmulo extravascular e degra-

nulação dos leucócitos polimorfonucleares pode resultar em hipoalgesia e analgesia.

Diante destas considerações, seria sensato concordar com CLAMAN (1983), que atribui à diminuição da migração e acúmulo dos neutrófilos como o principal mecanismo anti-inflamatório dos corticosteróides.

Parece tentador também sugerir que o mecanismo antialgésico da betametasona possa ser similar ao da dipirona, de acordo com as hipóteses de LORENZETTI & FERREIRA (1985).

Seja quais forem os mecanismos que expliquem tais ações farmacológicas dos corticosteróides, o importante é que os resultados da presente pesquisa deixaram um conceito claro, irrefutável, no que diz respeito ao controle da dor por estes fármacos, desde que 50 a 60% dos pacientes estudados não tomaram uma única dose de medicação analgésica (paracetamol) no 2º dia pós-operatório, aumentando para 80% esta incidência para o 3º dia pós-operatório.

Estes resultados estão de acordo com aqueles obtidos em inúmeros ensaios clínicos, cujos autores utilizaram os corticosteróides, empregando o mesmo modelo experimental e conseguindo a redução da dor pós-operatória (NATHANSON & SEIFERT, 1964; HOOLEY & FRANCIS, 1969; HOLLEY & HOHL, 1974; MESSER & KELLER, 1975; GREENFIELD & CARUSO, 1976; SKJELBRED & LOKKEN, 1982; PEDERSEN, 1985; OLSTAD & SKJELBRED, 1986 e BEIRNE & HOLLANDER, 1986).

No presente trabalho, observou-se um consumo de analgésicos 32% menor quando foi empregada a dose de 4 mg da preparação convencional de betametasona, por via oral, quan

do comparada ao tratamento com a preparação de depósito de ação prolongada. Pode-se sugerir que, da mesma forma que para o edema inflamatório, o efeito da betametasona é dose-dependente.

Um dos efeitos mais indesejáveis da terapia com os corticosteróides refere-se à sua interferência no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), causando uma hipofunção relativa de variada intensidade de acordo com a droga, a dose e principalmente a duração do tratamento empregadas (BELANTI, 1978; BAHN, 1982; CLAMAN, 1983 e OLIVEIRA, 1983).

Segundo CLAMAN (1983), quando os glucocorticóides são administrados em uma dose única diária, no início da manhã, o aumento do nível plasmático de esteróide coincide com o nível máximo diário do cortisol endógeno. Este procedimento minimiza a interferência na homeostasia do eixo HHA. Ainda segundo este autor, não é aconselhável a utilização de preparações de depósito (de liberação prolongada) de corticosteróides, por via intramuscular, as quais prolongam este efeito no eixo HHA.

Os resultados do presente experimento clínico mostraram uma melhor eficácia da betametasona em reduzir o edema e a dor decorrentes do trauma cirúrgico, quando a mesma era empregada na dose única de 4 mg, por via oral, através de uma preparação farmacêutica que proporciona uma absorção mais rápida e uma meia vida plasmática de 5 a 6 horas. Além disso, entende-se também não haver necessidade da manutenção de níveis plasmáticos elevados do corticóide exógeno por vários dias, que ocorre quando empregamos as preparações de depósitos por via intramuscular, pois este tratamento, apesar de constituir-se numa única dose, segundo HOOLEY & HOHL (1974),

WILLIAMSON (1980) e CLAMAN (1983), provocam alterações reversíveis, porém muito mais prolongadas, na homeostasia do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

O intuito deste trabalho foi de procurar deixar alguma contribuição com relação ao emprego da betametasona na prevenção e controle das complicações decorrentes de cirurgias odontológicas que envolvem grande traumatismo. Paralelamente, procurou-se discutir os mecanismos de ação antiinflamatória dos corticosteróides, que apesar de serem empregados clinicamente desde 1948, ainda não se encontram totalmente esclarecidos.

CAPÍTULO 7  
CONCLUSÃO

## CONCLUSÃO

Com base na análise e discussão dos resultados obtidos, dentro das condições em que foi realizado o presente trabalho, pode-se concluir que:

1. A betametasona, quando empregada na dose única de 4 mg, por via oral, foi mais eficaz no controle do edema facial pós-operatório, se comparado ao tratamento com a solução de depósito, de ação prolongada, do mesmo corticosteróide.

2. Não houve diferença, estatisticamente significativa, com relação ao grau de trismo pós-operatório, nos tempos de estudo propostos, entre as duas preparações de betametasona empregadas.

3. Com relação à dor pós-operatória, a mesma foi de menor intensidade quando se utilizou a betametasona por via oral, na dose única de 4 mg, nos períodos de 24 e 48 horas pós-cirúrgicas.

4. O esquema terapêutico caracterizado por uma única dose de 4 mg de betametasona, por via oral, 1 hora antes da remoção de terceiros molares mandibulares retidos, está mais indicado no controle dos eventos inflamatórios consequentes à este tipo de intervenção cirúrgica odontológica.

Pode-se também sugerir que a administração de

uma dose única de 4 mg de betametasona, via oral, além de atingir seus objetivos profiláticos em relação ao controle do edema, trismo e dor pós-operatória, decorrentes da remoção de terceiros molares mandibulares retidos, produz uma menor interferência no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, se comparado ao tratamento com a preparação de depósito, de ação prolongada.

## RESUMO

O objetivo deste trabalho foi o de avaliar, clinicamente, os efeitos de uma dose única de uma preparação farmacêutica convencional de betametasona (4 mg), por via oral, no controle do edema, trismo e dor decorrentes da remoção de terceiros molares inferiores retidos, quando comparados aos de um tratamento com a mesma droga, contudo sob a forma de preparação de depósito (6 mg de betametasona) de ação prolongada, por via intramuscular.

Foram selecionados 10 pacientes do setor de triagem da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, necessitando a remoção bilateral dos terceiros molares inferiores retidos em posições similares. Quando a cirurgia era realizada do lado esquerdo, o paciente recebia uma solução de depósito de betametasona, em dose única, por via intramuscular, meia hora antes da intervenção. Decorridos 3 semanas, o lado direito era operado sendo que neste dia, o mesmo paciente recebia 4 mg do mesmo corticóide por via oral, 1 hora antes da cirurgia.

O edema foi avaliado através de um aparato original idealizado pelo autor. O trismo, mensurado pela variação da distância interincisal e a dor pós-operatória, através do consumo de analgésicos.

Os resultados obtidos demonstraram que não houve diferença significativa em relação ao trismo pós-operatório quando os dois tratamentos foram comparados, nos tempos propostos. Contudo, com relação ao edema e da dor pós-operatória o controle foi mais efetivo quando a preparação convencional de betametasona, via oral, era empregada.

Diante disso, conclui-se que a administração de uma dose única de 4 mg de betametasona, via oral, atinge seus objetivos profiláticos em relação ao controle do edema, trismo e dor pós-operatória, decorrentes da remoção de terceiros molares mandibulares retidos.

Somado a isto, minimiza-se o efeito colateral provocado pela preparação de depósito de betametasona, de ação prolongada, caracterizado pela supressão mais prolongada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

## SUMMARY

The purpose of this paper was to compare the preventive effect of two betamethasone preparations on swelling, trismus and pain after removal of impacted mandibular third molars. Ten healthy individuals who needed identical surgical oral procedures were used as sample. Thirty minutes before the first operation (left side of the jaw) they received an intramuscular betamethasone depot preparation. For the opposite side it was administered 4 mg of a conventional preparation of the same steroid one hour before surgery, three weeks later. Both surgical procedures took place at 8:00 A.M. Swelling was measured quantitatively with a specially designed apparatus by the author. Trismus was deducible from maximal-mouth-opening. The number of analgesic tablets taken were used to quantify pain.

The results showed that there was no statistically significant difference on trismus when both sides were compared in the post-operative period. However, there was a reduction on edema and pain on the right side in the post-operative period.

It is concluded that this conventional betamethasone preparation dosage used in the present study is effective on the control of the third molar post-operative complaints. It also seems reasonable that such oral treatment will be always better accepted than that of an intramuscular preparation. In addition, depot corticosteroid preparation leads to a longer HPA axis suppression.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, E.M. Reparação alveolar em cães: estudo clínico, radiográfico e histológico em condições normais e sob ação hormonal. Piracicaba, 1970. p.66-7 [Tese (Doutoramento) - F.O.P.].
- \_\_\_\_\_. Influência da betametasona (9-a fluoro 16B metil-prednisolona) no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia de dentes inclusos. Piracicaba, 1981. 84p. [Tese (Livre-Docência) - F.O.P.].
- ANDRADE, E.D. Estudo histológico e histofotométrico do tecido de granulação de ratos em condições normais e sob ação de drogas antiinflamatórias. Piracicaba, 1980. 48p. [Tese (Mestrado) - F.O.P.].
- \_\_\_\_\_. Efeitos antiinflamatórios da betametasona em preparações e posologias diferentes. Estudo Experimental. Piracicaba, 1985. 87p. [Tese (Doutoramento) - F.O.P.].
- ARRUDA, J.V.; RANALI, J.; ANDRADE, E.D. Anestesia intra-oral dos nervos alveolar inferior e lingual. Técnica própria. Rvta paul. Odont., 7(5): 40-9, 1985.
- ARRUDA, W.C. Prostaglandinas e citoproteção. Folha med., 89(1): 29-31, 1984.
- BAHN, S.L. Glucocorticosteroids in dentistry. J. Am. dent. As., 105: 476-81, 1982.

- BANKS, M.B. The adreno-cortical response to oral surgery.  
Br. J. oral Surg., 8: 32-44, 1970.
- BAXTER, J.D. & FORSHAM, P.H. Tissue effects of glucocorticoids. Am. J. Med., 53: 573-85, 1972.
- BECKER, E.L. Chemotactic factors of inflammation. TIPS, 223-5, 1983.
- BELLANTI, J.A. Immunology. Philadelphia, Saunders, 1978.  
v.2, p.746-57.
- BERGSTROM, S.; DANIELSON, H.; SAMUELSON, B. The enzymatic formation of prostaglandins E2 from arachidonic acid. Biochem. biophys. Acta, 90: 204, 1964.
- BLACKWELL, G.J.; CARNUCCIO, R.; DI ROSA, M.; FLOWES, R.J.; PARENTE, L.; PERSICO, P. Macro cortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. Nature, Lond., 287: 147-9, 1980.
- BLACKWELL, G.J.; CARNUCCIO, R.; DI ROSA, M.; FLOWER, R.J.; LANGHAM, C.S.J.; PARENTE, L.; PERSISCO, P.; RUSSELL-SMITH, N.C.; STONE, D. Glucocorticoids induce the formation and release of anti-inflammatory and anti-phospholipase proteins into the peritoneal cavity of the rat. Br. J. Pharmac., 76: 185-94, 1982.

- BLACKWELL, G.J.; FLOWER, R.J.; NIJKAMP, F.P.; VANE, J.R. Phospholipase A<sub>2</sub>. Activity of guinea pigs isolated perfused lungs: stimulation and inhibition by anti-inflammatory steroids. Br. J. Pharmac., 62: 78-89, 1978.
- BLECHMAN, H. Is inflammation a defense mechanism? A debate. J. Endodont., Baltimore, 3(10): 382-93, 1977.
- BOC, T. & PETERSON, L. Revascularization after posterior mandibular alveolar osteotomy. J. oral Surg., 39(3): 181, 1981.
- BRUNE, K. Prostaglandins and the mode of action of antipyretic analgesic drugs. Am. J. Med., 14: 19-23, 1983.
- BYSTEDT, H. & NORDENRAM, A. Effect of methylprednisolone on complications after removal of impacted mandibular third molars. Swedish dent. J., 9: 65-9, 1985.
- CARNUCCIO, R.; DI ROSA, M.; GUERRASIO, B.; JUVONE, T.; SAUTEBIN, L. Vasocortin: a novel glucocorticoid-induced anti-inflammatory protein. Br. J. Pharmac., 90: 443-5, 1987.
- CARNUCCIO, R.; DI ROSA, M.; JUVONE, T.; MAROTTA, P.; SAUTEBIN, L. Vasocortin-like proteins induced by glucocorticoids in vascular tissue. Eur. J. Pharmac., 166: 535 - 9, 1989.
- CARNUCCIO, R.; DI ROSA, M.; PERSISCO, P. Hydrocortisone induced inhibitor of prostaglandin biosynthesis in rat leukocytes. Br. J. Pharmac., 68: 14-6, 1980.

- CHVAPIL, M. Physiology of connective tissue. London, Butterworths, 1967. p.206-58, 302-4.
- CLAMAN, H.N. Glucorticosteroids I: anti-inflammatory mechanisms. Hosp. Pract., 18(7): 123-6, 131-4, 1983.
- CLOIX, J.F.; COLARD, O.; ROTHHUT, B.; RUSSOMARIE, F. Characterization and partial purification of renocortins: two polypeptides formed in renal cells causing the anti-phospholipase-like action of glucocorticoids. Br. J. Pharmac., 79: 313-21, 1983.
- COHEN, B.H.; LEWIS, L.A.; RESNIK, S.S. Wound healing: brief review. Int. J. Derm., 14: 722-6, 1975.
- COOTE, P.; DI ROSA, M.; FLOWER, R.J.; PARENTE, L.; MERRETT, M.; WOOD, J.N. Detection and isolation of a steroid-induced anti-phospholipase protein of high molecular weight. Br. J. Pharmac., 80: 597, 1983.
- DANON, A. & ASSOULINE, G. Inhibition of prostaglandin biosynthesis by corticosteroids requires RNA and protein synthesis. Nature, Lond., 273: 552-4, 1978.
- DI ROSA, M. & PERSISCO, P. Mechanism of inhibition of prostaglandin biosynthesis by hydrocortisone in rat leucocytes. Br. J. Pharmac., 66: 161-3, 1979.

DI ROSA, M. Mechanisms of anti-inflammatory actions of glucocorticoids. In: Discovries in Pharmacology. Vol. 2. Elsevier Biomedical, 1984.

\_\_\_\_\_ ; CALIGNANO, A.; CARNUCCIO, R.; IALENTI, A.; SAUTEBIN, L. Multiple control of inflammatory by glucocorticoids. Agents and Actions, 17: 284-9, 1985.

\_\_\_\_\_ ; FLOWER, R.J.; HIRATA, F.; PARENTE, L.; RUSSO-MARTE, F. Anti-phospholipase proteins. Prostaglandins, 28: 441-2, 1984.

DOUGLAS, B.L. & KRESBERG, H. Cortisone in dentistry. Oral Surg., 9: 978-84, 1956.

DRAY, F.; MCCALL, E.; YOUTEN, L.J.F. Failure of anti-inflammatory steroids to inhibit prostaglandin production by rat polymorphonuclear leucocytes. Br. J. Pharmac., 68: 199-205, 1980.

ELHAG, M.; COGHLAN, K.; CHRISTMAS, P.; HARVEY, W.; HARRIS, M. The anti-inflammatory effects of ultrasound in oral surgery. Br. J. oral maxillofac. Surg., 23: 17-23, 1985.

FILEP, J. Highlights of the 2nd International Conference on Leukotrienes and Prostanoids in Health and Disease. Drugs of Today, 25(2): 139-42, 1989.

FLOWER, R.J. & VANE, J.R. Commentary: inhibition of prostaglandin biosynthesis. Biochem. Pharmac., 23: 1439-50, 1974.

FORD-HUTCHINSON, A.W.; BRAY, M.A.; DOIG, M.V.; SHIPLEY, M.E.; SMITH, M.J.H. Leukotriene B., a potent chemokinetic and aggregating substance release from polymorphonuclear leukocytes. Nature, 286: 264-5, 1980.

FRUHMANN, G.J. Adrenal steroids and neutrophil mobilization. Blood, 20(3): 355-63, 1962.

GOLDSTEIN, I.M. Effects of steroids on lysosomes. Transplant Proc., 7: 21-4, 1975.

GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 7.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1987. p.314-6, 920, 1481-514.

GREENBERG, S. & PALMER, G.C. Biochemical basis of analgesia: metabolism, storage, regulation and action. Dent. Clin. N. Am., 22(1): 31-46, 1978.

GREENFIELD, W. & CARUSO, W.A. Systemic use of steroids following office oral surgery. N.Y. St. dent. J., 42: 482-5, 1976.

GREGORI, C. Fundamentos e normas para a utilização de drogas anti-inflamatórias no âmbito da cirurgia odontológica. Ars Curandi Odont., 1(6): 33-6, 1975.

GRELLET, M. & SOUSSALINE, M. Action des corticostéroïdes sur la cicatrisation cutanée. Utilisation en chirurgie maxillo faciale. Revue Stomat., 76(5): 379-83, 1975.

- GUPTA, C.; KATSUMATA, M.; GOLDMAN, A.S.; HEROLD, R.; PIDDINGTON, R. Glucocorticoid-induced phospholipase A2-inhibitory mediate glucocorticoid teratogenicity in vitro. Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A., 81: 1140-3, 1984.
- HARLAN, J.M.; KILLEN, P.D.; HARKER, L.A.; STRIKER, G.E. Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro. J. Clin. Invest., 68: 1394-403, 1981.
- HEDQVIST, P.; DAHLEN, S.E.; GUSTAFSSON, L.; HAMMARSTROMP, S.; SAMUELSON, B. Biological profile of leukotrienes C and D<sub>4</sub>. Acta physiol. scand., 110: 331-3, 1980.
- HENCH, P.S.; KENDALL, E.C.; SLOCUMB, C.H.; POLLEY, H.F. Effect of a hormone of the adrenal cortex (17 hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Preliminary report. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 24: 181, 1949.
- HIGGS, G.A.; SALMON, J.A.; SPAYNE, J.A. The inflammatory effects of hydroperoxy and hydroxy acid products of arachidonate lipoxygenase in rabbit skin. Br. Pharmac., 74: 429-433, 1981.
- \_\_\_\_\_ & MONGADA, S. Leukotrienes in disease. Implications for drug development. DRUGS, 30: 1-5, 1985.
- HIRATA, F.; NOTSU, M.; IWATA, M.; PARENTE, L.; DI ROSA, M.; FLOWER, R.J. Identification of several species of phospholipase inhibitory proteins by radioimmunoassay for lipomodulin. Biochem. biophys. Res. Commun., 109: 223-230, 1982.

- HIRATA, F.; SCHIFFMAN, E.; VENKATASUBRAMANIAN, K.; SALOMON, D.; AXELROD, J. A phospholipase A<sub>2</sub> inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A., 77: 2533-6, 1980.
- HOLLAND, C.C. The influence of methylprednisolone on post-operative swelling following oral surgery. Br. J. oral maxillofac., 25: 293-9, 1987.
- HOOLEY, J.R. & FRANCIS, F.H. Betamethasone in traumatic oral surgery. J. oral Surg., 27: 398-403, 1969.
- \_\_\_\_\_ & HOHL, T.H. Use of steroids in the prevention of some complications after traumatic oral surgery. J. oral Surg., 32: 864-6, 1974.
- HUFFMAN, G.G. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema-after removal of impacted third molars. J. oral Surg., 35: 198-9, 1977.
- JASANI, M.K. Antiinflammatory steroids: mode of action in reumathoid arthritis and homograft reaction in VANE, J.R. & FERREIRA, S.G. Anti-inflammatory drugs. Springer - Verlag, 1979. p.598-634.
- JOHNSON, L.K.; LONGENECKER, J.P.; BAXTER, J.D.; DALLMAN, M.F.; WIDMAIER, E.P.; EBERHARDT, N.L. Glucocorticoid action: a mechanism involving nuclear and non-nuclear pathway. Br. J. Derm., 107(suppl. 23): 6-23, 1982.

- JUNQUEIRA, M.E.R. Estudo histológico dos efeitos de drogas anti-inflamatórias (betametasona, papaína e piroxicam) sobre a evolução do tecido de granulação induzido em ratos. Piracicaba, 1983. 67p. [Tese (Mestrado) - F.O.P.] .
- KALKWARF, M.S.; HINRICHS, J.E.; SHAW, D.H. Management of the dental patient receiving corticosteroid medications. Oral Surg., 54(4): 396-40, 1982.
- KERHL, J.H. & FAUCI, A.S. The clinical use of glucocorticoids. Ann. Allergy, 50(1): 2-10, 1983.
- KLEBANOFF, S.J. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. Ann. intern. Med., 93: 480-9, 1980.
- KOLTAI, M.; KOVACS, Z.; NEMECZ, G.; MECS, I.; SZEKERES, L. Glucocorticoid-induced low molecular mass anti-inflammatory factors which do not inhibit phospholipase A<sub>2</sub>. Eur. J. Pharmac., 134: 109, 1987.
- LANDS, W.E.M. & SAMUELSON, B. Phospholipid precursor of prostaglandins. Biochem. biophys. Acta, 164: 426, 1968.
- LECHAT, P. Chimie et pharmacologie des glucocorticostéroïdes. Revue Stomat., 76(5): 353-61, 1975.
- MADDEN, J.W. & PEACOCK Jr., E.E. Studies on the biology of collagen during wound healing. I. Rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. Surgery, 64: 288-94, 1968.

- MAILLARD, P. Intérêt de la connaissance des prostaglandines, pour l'odonto-stomatologie, leur rôle dans l'hémostase primaire et dans l'inflammation. Acta odont. Stomat., 145: 95-120, 1984.
- MALMSTEN, C.L.; PALMBLAD, J.; ÖDEN, A.M.; RADMARK, O.; ENGSTEDT, L.; SAMUELSSON, B. Leukotriene B<sub>4</sub>: A highly potent and stereospecific factor stimulating migration of polymorphonuclear leukocytes. Acta physiol. scand., 110: 449-51, 1980.
- MARSHALL, J.G. & WALTON, R.E. The effect of intramuscular injection of steroid on posttreatment endodontic Pain. J. Endodont., 10(12): 584-8, 1984.
- MESSER, E.J. & KELLER, J.J. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. Oral Surg., 40(5): 594-8, 1975.
- MITCHELL, D.A.; WARD-BOOTH, P. A comparative study of the efficacy of aspirin and an ibuprofen/codeine combination in patients treated pre-operatively with methylprednisolone acetate. Br. dent. J., 159: 78-81, 1985.
- NATHANSON, N.R. & SEIFERT, D.M. Betamethasone in dentistry. Oral Surg., 18(6): 715-24, 1964.
- NOCINI, P.F.; CORTELAZZI, R.; POLITI, M.; MIGLIORANZI, R.; LOTITO, V. Efficacia del Betametasone nella profilassi dell'edema in chirurgia maxillo-facciale. Minerva Stomat., 36: 105-7, 1987.

- OLIVEIRA, I.R. Corticosteróides: farmacologia e uso clínico. Folha med., 86(3): 129-38, 1983.
- OLSTAD, O.A. & SKJELBRED, P. Comparison of the analgesic effect of a corticosteroid and paracetamol in patients with pain after oral surgery. Br. J. clin. Pharmac., 22: 437-42, 1986.
- PALMBLAD, J. The role of granulocytes in inflammation. Scand. J. Rheumatol., 13: 163-72, 1984.
- PARENTE, L.; DI ROSA, M.; FLOWER, R.J.; GHIARA, P.; MELI, R.; PERSISCO, P.; SALMON, J.A.; WOOD, J.N. Relationship between the anti-phospholipase and anti-inflammatory effect of glucocorticoid-induced proteins. Eur. J. Pharmac., 99: 233-9, 1984.
- PEDERSEN, A. Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery. Int. J. oral Surg., 14: 235-40, 1985.
- PUUSTINEN, T.; DAHL, M.J.; PEKKA, U.; HAATAJA, M. Glucocorticoids do not decrease thromboxane and prostacyclin levels in human blood. Prostagl. Leukot. Med., 15: 409-10, 1984.
- ROBERT, A. Prostaglandins and the digestive system. In: RAMWELL, P.W. The prostaglandins. 2.ed. New York, Plenum, 1977. v.3, cap. 8, p.225-66.

ROSS, R. The fibroblast and wound repair. Biol. Rev., 43: 51-96, 1968.

ROSS, R. & WHITE, C. Evaluation of hydrocortisone in prevention of postoperative complications after oral surgery: a preliminary report. J. oral Surg., 16: 220, 1958.

SANDBERG, N. Time relationship between administration of cortisone and wound healing in rats. Acta Chir. scand., 127: 446-55, 1964.

SCHAYER, R.M. Histamine and autonomous responses of the microcirculation: relationship to glucocorticoid action. Ann. N.Y. Acad. Sci., 116: 891-8, 1974.

SCHERRER, R.A. & WHITEHOUSE, M.W. Antiinflammatory agents: chemistry and pharmacology. New York, Academic, 1974. v. 1, p.304-24, 369-75.

SISK, A.L. & BONNINGTON, G.J. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. Oral Surg., 60(2): 137-45, 1985.

SKJELBRED, P. & LOKKEN, P. Reduction of pain and swelling by a corticosteroid injected 3 hours after surgery. Eur. J. clin. Pharmac., 23: 141-6, 1982.

SMALES, R.J. Effects of systemic cortisone on the healing of tooth sockets in rats. Oral Surg., 45(5): 685-8, 1978.

- STOUGHTON, R.B. Vasoconstrictor activity and percutaneous absorption of glucocorticosteroids. Archives Derm., 99: 753, 753, 1969.
- THOMAS, G. & WEST, G.B. Prostaglandins, kinin and inflammation in the rat. Br. J. Pharmac., 50: 231-5, 1974.
- TURNER, Sr.; TAIRNER, J.A.; LYNN, W.S. Biogenesis of chemotactic molecules by platelets. Nature, 257: 680-81, 1975.
- UTOH, J.; YAMAMOTO, T.; UTSUNOMYA, T.; KAMBARA, T.; GOTO, H.; MIYAUCHI, Y. Effect of surgery on neutrophil functions superoxide and leukotriene production. Br. J. Surg., 75: 682-5, 1988.
- VAN DER ZWAN, J.; BOERING, G.; WESSELING, C.; SIBINGA, T.S.; WEELE, L.T. The lower third molar and antiphlogistics. Int. J. oral Surg., 11: 340-50, 1982.
- VAN GOOL, A.V.; TEN BOSCH, J.J.; BOERING, G. Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molars. Int. J. oral Surg., 6: 29-37, 1977.
- VANE, J.R. & FERREIRA, S.H. Handbook of pharmacology. Berlin, Springer-Verlag, 1979. p.223-54, 348-98, 598-634.
- VEALE, W.L.; COOPER, K.E.; PITTMAN, Q.J. Role of prostaglandins in fever and temperature regulation. In: RANWELL, P.W. The prostaglandins. 2.ed. New York, Plenum, 1977. v.3, cap. 6, p.145-67.

- WALI, M.A. Influence of corticosteroids on connective tissue. Indian J. Derm., 28(2): 69-72, 1983.
- WEDMORE, C.V. & WILLIAMS, T.J. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. Nature, 289: 646-50, 1981.
- WEEKS, J.R. Prostaglandins. Rev. Pharmac., 12: 317 - 36, 1972.
- WEISS, S.J.; YOUNG, J.; LOBUGLIO, A.F.; SLIVKA, A.; NIMEH, N. F. Role of hydrogen peroxide in neutrophil mediated destruction of cultured endothelial cells. J. clin. Invest., 68: 714-21, 1981.
- WILLIAMSON, L.W.; LORSON, E.L.; OSBON, D.B. Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression after short-term dexamethasone therapy for oral surgical procedures. J. oral Surg., 38: 20-8, 1980.

APÊNDICE

- VARIAÇÃO VOLUMÉTRICA DA FACE (em mm), REALIZADAS EM 10 PACIENTES, DE ACORDO COM O LADO OPERADO E O TEMPO DE ESTUDO.

Paciente	Lado operado	0-24 hs	24-48 hs	0-48 hs
C.M.F.	E	2,5	2,5	5,0
	D	2,0	1,5	3,5
A.S.B.	E	1,0	1,0	2,0
	D	1,0	0,5	1,5
G.H.M.	E	3,5	3,5	7,0
	D	0,5	0,0	0,5
A.L.F.	E	4,0	2,0	6,0
	D	3,0	4,0	7,0
C.O.C.	E	2,5	1,5	4,0
	D	3,0	1,0	4,0
M.A.A.	E	3,0	1,0	4,0
	D	1,0	0,5	1,5
M.A.B.	E	3,5	2,0	5,5
	D	1,0	1,5	2,0
A.A.	E	1,5	0,5	2,0
	D	3,0	1,5	4,5
V.A.V.	E	4,0	1,0	5,0
	D	1,5	2,0	3,5
S.C.Z.	E	0,5	1,0	1,5
	D	1,5	1,0	2,5

- VARIAÇÃO DA ABERTURA BUCAL (em mm), OBTIDOS DE 10 PACIENTES, DE ACORDO COM O LADO OPERADO E OS TEMPOS DE ESTUDO.

Paciente	Lado operado	Pré-operatório	24 hs	48 hs	Pré 48 hs
C.M.F.	LE	38,4	25,3	24,8	13,6
	LD	37,8	35,6	37,2	0,6
A.S.B.	LE	40,2	42,2	44,1	-3,9
	LD	38,7	35,6	38,6	0,1
G.H.M.	LE	41,2	35,8	43,5	-2,3
	LD	44,4	40,8	42,3	2,1
A.L.F.	LE	42,0	24,7	23,3	18,7
	LD	42,4	26,8	24,9	17,5
C.R.C.	LE	43,4	15,6	13,7	29,7
	LD	43,4	17,3	16,6	26,8
M.A.A.	LE	42,0	33,1	35,6	6,4
	LD	45,9	40,9	40,3	5,6
M.A.B.	LE	41,8	35,0	41,8	0
	LD	46,5	40,2	42,6	3,9
A.A.	LE	43,7	30,0	35,2	8,5
	LD	43,3	30,5	31,4	11,9
V.A.V.	LE	41,3	23,8	26,0	15,3
	LD	40,0	15,5	20,0	20,0
S.C.Z.	LE	42,0	26,7	26,2	15,8
	LD	45,8	25,7	32,2	13,6

- CONSUMO DE ANALGÉSICOS (Nº de comprimidos), POR PACIENTE DE ACORDO COM O LADO OPERADO E TEMPOS DE ESTUDO.

Paciente	Lado tratado	Dia operatório	24hs	48hs	Total comprimidos
C.M.F.	E	3	0	0	3
	D	2	0	0	2
A.S.B.	E	2	0	0	2
	D	1	0	0	1
G.H.M.	E	2	2	0	4
	D	2	1	1	4
A.L.F.	E	4	0	0	4
	D	2	0	0	2
C.O.C.	E	3	4	2	9
	D	2	2	6	10
M.A.A.	E	2	0	0	2
	D	2	0	0	2
M.A.B.	E	2	1	1	4
	D	2	2	0	4
A.A.	E	3	2	0	5
	D	2	0	0	2
V.A.V.	E	0	0	0	0
	D	0	0	0	0
S.C.Z.	E	4	2	0	6
	D	2	2	0	4