

NELSON MASSINI

EFEITO DA ASSOCIAÇÃO ANTIBIÓTICA-ANALGÉSICA EM LARINGOLOGIA.

*Esta tese foi corrigida
de acordo com a Redução
CCPG/036/83
Piracicaba, 29/06/84*

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, da
Universidade Estadual de Campi-
nas - FOP/UNICAMP., para
obtenção do Grau de Doutor em
Odontologia (FARMACOLOGIA).

PIRACICABA
1984

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

À minha esposa Rosina Carmignani Massini
pelo incentivo e compreensão para com
meus assuntos universitários;

Ao amigo Caetano Carmignani,
pela amizade e confiança;

dedico este trabalho.

AO PROF. DR. ANTONIO CARLOS NEDER

COORDENADOR DAS FACULDADES DA

UNICAMP

Ao qual devo, a oportunidade que tive de sentir a fascinação pela pesquisa e de descobrir, que uma única vitória nesse campo, compensa sobejamente todos os entraves e dificuldades.

A êle, devo ainda, a tranquilidade de haver trilhado o caminho certo, amparado que fui por seus conselhos de devotamento ao trabalho e, sobretudo, pela maneira humana como soube encarar todas as minhas limitações.

Presto ainda, neste trabalho, minhas homenagens por seus 25 anos dedicados ao ensino e à pesquisa na UNICAMP.

AO PROF. DR. SAMIR TUFIC ARBEX
COORDENADOR GERAL DO CURSO DE PÓS - GRADUAÇÃO
E COORDENADOR DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

O amigo de todas as horas meus sinceros agradecimentos, principalmente pelo empenho na implantação do curso de Farmacologia a nível de doutorado, sendo o responsável pelo elevado conceito que o referido curso goza nas esferas universitárias, meu reconhecimento público e minhas homenagens.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti,
Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, pela valorização do homem pesquisador e pelo incentivo à ciência voltada para a comunidade.

Ao Prof. Dr. Luiz Valdrighi, Titular da Área de Endodontia e Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela amizade e o carinho com que tem me distinguido.

Ao Prof. Dr. Arnaldo / Siqueira, ^{Dr.}
Chefe da disciplina de Medicina Legal, pela amizade e pelo apoio recebido para a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Secretária do Curso de Pós-Graduação Sueli Duarte de Oliveira Soliani, pelo trabalho bibliográfico e pela atenção a mim dedicada.

Aos funcionários da FOP, meus agradecimentos pelo apoio recebido.

Aos colegas médicos que muito me auxiliaram na seleção de pacientes sem o que este trabalho não poderia ser realizado.

Í N D I C E

	Pág.
1. Introdução	2
1.1. Salicilatos	4
1.1.1. Mecanismo de ação das substâncias semelhantes à aspirina	6
1.1.2. Efeito antiinflamatório	6
1.1.3. Efeito analgésico	10
1.1.4. Efeito antipirético	10
1.1.5. Atividade terapêutica e efeitos cola- terais	11
1.1.5.1. Respiração	13
1.1.6. Equilíbrio ácido-básico e padrão de <u>e</u> letrólitos	14
1.2. Dipirona	17
1.2.1. Efeitos farmacológicos	17
1.2.2. Ação analgésica	18
1.2.3. Ação antiinflamatória	21
1.2.4. Ação antipirética	23
1.3. Ácido 6 - Fenoxiacetilamino - Penicilâmico..	23
2. Proposição	27
3. Material e Método	29
3.1. Seleção dos casos	29

Pág.

3.2. Diagnóstico clínico e laringológico	29
3.2.1. Diagnóstico laboratorial	30
3.3. Drogas utilizadas	30
3.3.1. Analgésicos e antitérmicos	31
3.4. Avaliações	31
3.5. Avaliação dos efeitos colaterais.....	32
4. Resultados	36
5. Discussão	84
6. Conclusão	89
7. Referências Bibliográficas	91

L I S T A D E T A B E L A S

Pág.

Tabela

1 - Evolução da hipertrofia de amídalas sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	39
2 - Evolução da hipertrofia de amídalas sob o efeito do Dipirona + Cliacil	41
3 - Evolução do exudato de amídalas sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	43
4 - Evolução do exudato de amídalas sob o efeito da Dipirona + Cliacil	45
5 - Evolução da emese sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	47
6 - Evolução da emese sob o efeito da Dipirona + Cliacil	49
7 - Evolução da dificuldade de deglutição sob o efeito do A.S.S. + Cliacil	51
8 - Evolução da dificuldade de deglutição sob o efeito da Dipirona + Cliacil	53
9 - Evolução da adenite sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	54
10 - Evolução da adenite sob o efeito da Dipirona + Cliacil	57
11 - Evolução da cefaléia sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	59
12 - Evolução da cefaléia sob o efeito da Dipirona + Cliacil	61
13 - Evolução do mal estar sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	63

14 - Evolução do mal estar geral sob o efeito da Dipi rona + Cliacil	65
15 - Evolução da dor de garganta sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	67
16 - Evolução da dor de garganta sob o efeito do Dipi rona + Cliacil	69
17 - Evolução da hiperemia de orofaringe sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	71
18 - Evolução da hiperemia de orofaringe sob o efeito da Dipirona + Cliacil	73
19 - Evolução do exudato de faringe sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	75
20 - Evolução do exudato da faringe sob o efeito da Dipirona + Cliacil	77
21 - Quadro geral de evolução clínica A.A.S. + Cliacil	79
22 - Quadro geral de evolução clínica Dipirona + Clia cil.....	81

LISTA DE GRÁFICOS

Pág.

Tabela

1 - Evolução da hipertrofia de amídalas sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	40
2 - Evolução da hipertrofia de amídalas sob o efeito do Dipirona + Cliacil	42
3 - Evolução do exudato de amídalas sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	44
4 - Evolução do exudato de amídalas sob o efeito da Dipirona + Cliacil	46
5 - Evolução da emese sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	48
6 - Evolução da emese sob o efeito da Dipirona + Cliacil	50
7 - Evolução da dificuldade de deglutição sob o efeito do A.S.S. + Cliacil	52
8 - Evolução da dificuldade de deglutição sob o efeito da Dipirona + Cliacil	54
9 - Evolução da adenite sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	56
10 - Evolução da adenite sob o efeito da Dipirona + Cliacil	58
11 - Evolução da cefaléia sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	60
12 - Evolução da cefaléia sob o efeito da Dipirona + Cliacil	62
13 - Evolução do mal estar sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	64

14 - Evolução do mal estar geral sob o efeito da Dipi rona + Cliacil	66
15 - Evolução da dor de garganta sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	68
16 - Evolução da dor de garganta sob o efeito do Dipi rona + Cliacil	70
17 - Evolução da hiperemia de orofaringe sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	72
18 - Evolução da hiperemia de orofaringe sob o efeito da Dipirona + Cliacil	74
19 - Evolução do exudato de faringe sob o efeito do A.A.S. + Cliacil	76
20 - Evolução do exudato da faringe sob o efeito da Dipirona + Cliacil	78
21 - Quadro geral de evolução clínica A.A.S. + Cliacil	80
22 - Quadro geral de evolução clínica Dipirona + Clia cil.....	82

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

O aumento crescente da utilização dos salicilatos com objetivos dos mais variados, tem levado uma grande preocupação a entidades médicas.

Apesar de considerável avanço das pesquisas para explicar o mecanismo de ação das drogas, principalmente as substâncias semelhantes à aspirina, pouca coisa tem este conhecimento contribuído para amenizar os efeitos colaterais indesejáveis e graves que elas provocam.

Na atualidade emprega-se grande quantidade de salicilatos como agente antitrombinogênico, isto foi possível graças ao conhecimento do mecanismo de ação destas drogas, que agem nas plaquetas inibindo a formação de tromboxânio, potente agente agregador, com isto a droga passou a ser usada como preventivo do infarto do miocárdio.

Na tentativa de agir contra doenças da atualidade e de alta prevalência, que tem levado a números alarmantes de óbitos, a medicina lança mão de medicamentos que podem parcialmente atingir os objetivos imediatos, mas levam a danos graves ao organismo, muitas vezes tão ou mais importantes que a própria doença a ser prevenida.

Evidentemente que a busca de medicamentos específicos para o fim desejado devem ser pesquisados, restringindo-se os medicamentos ao seu efeito mais específico, e com isto

haverá maior eficiência e menor número de danos ao paciente.

Uma ampla reavaliação dos efeitos da ação dos salicilatos torna-se necessária, para a tranquilidade da classe médica, cujas indicações devem ser sempre na busca da saúde do paciente como um todo.

Das inúmeras ações farmacológicas dos salicilatos, chama mais a atenção as alterações na respiração e consequente alteração do equilíbrio ácido-básico e do padrão eletrolítico.

O conhecimento do efeito farmacológico sobre a respiração foi amplamente estudado por vários autores, dentre eles podemos citar MIYAHARA (1965) , MORGAN (1966) e SMITH (1959).

Ainda mais recentemente o trabalho de Carla Maria de Campos Mendes, em sua tese de mestrado sob o título Ação do Ácido Salicílico e da dipirona na respiração do tecido gengival humano (1983) demonstrou o aumento do consumo de oxigênio em tecido gengival de indivíduos tratados com salicilato.

O efeito dos salicilatos sobre a respiração, leva a uma grande dúvida quando se utiliza estas drogas em associação principalmente do antibiótico que são usados em situações onde o organismo humano é carente de oxigenação devido ao processo infeccioso.

1.1. SALICILATOS

Os efeitos medicinais, principalmente a propriedade antipirética do salgueiro, "Salix alba", são conhecidas por várias civilizações há milênios, e seu uso no tratamento de várias moléstias, são mencionadas nos escritos de Hipócrates, Dioscórides e Galeno.

Na Inglaterra, metade do século XVIII em carta endereçada ao Presidente da Royal Society Edmund Stone descreve sua analogia. Ele degustou acidentalmente casca de salgueiro branco "Salix alba vulgaris" e o sabor o fez lembrar o sabor da cinchona fonte de quinina. Com base nesta experimentação e analogamente relacionou o salgueiro que prolifera em áreas úmidas onde havia a incidência de malária, com propriedades farmacológicas contra a doença.

O princípio ativo da casca do salgueiro foi descoberto primeiramente por Leroux em 1827 e chamado por ele de salicina.

Em 1838, Piria preparou ácido salicílico a partir de salicina e seis anos após o ácido salicílico foi preparado a partir de óleo de Gualtéria (óleo de Wintergreen em experiências de Cahours).

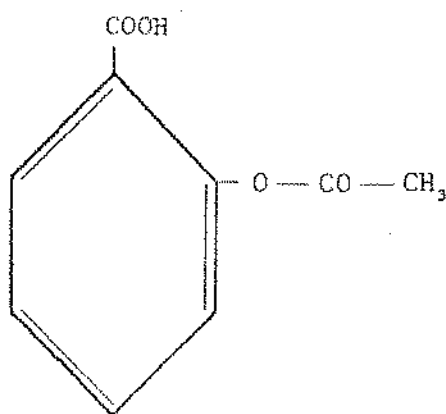
No entanto foi Klhe e Lauterman em 1860, que realizou a preparação sintética do ácido salicílico.

A partir de 1860 foram estudadas e descritas várias propriedades farmacológicas para o ácido salicílico, prin-

principalmente como um antipirético e para a febre reumática, Busa em 1875 e no ano seguinte Stricker e MacLagan.

Em 1879, Sée observou que os salicilatos umentavam a excreção de ácido úrico, e esta propriedade foi utilizada no tratamento da gota por Campbell.

O fenilsalicilato foi introduzido na prática médica em 1886 por Nencki, e a aspirina Ácido acetil salicílico em 1889 por Dreser. Os derivados do ácido salicílico resultam da substituição de diversos radicais: (a) pela substituição do grupo carboxílico, obtêm-se os sais (salicilato de sódio) esteress (salicilato de metila, salicilato de fenila) ou amidas (salicilamida); (b) pela substituição da hidroxila fenólica tem-se o ácido acetilsalicílico (aspirina ou A.A.S.).



Estrutura química do ácido acetilsalicílico.

1.1.1. MECANISMO DE AÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS SEMELHANTES À ASPIRINA

A ação terapêutica da aspirina sobre a inflamação, dor e febre é explicada pela inibição na produção enzimática de prostaglandina como demonstram VANE e colaboradores (1971) e SMITH e WILLIS (1971). Dos vários estudos efetuados sobre a aspirina pode-se resumir alguns pontos principais:

- 1) todos os tipos de células estudadas de mamíferos (com possível exceção dos eritrócitos) tem enzimas microssomais para a síntese de prostaglandinas.
- 2) as prostaglandinas são sempre liberadas quando as células são lesadas, e tem sido detectadas em concentrações aumentadas nos exsudatos inflamatórios. Todas as evidências disponíveis indicam que as células não armazenam prostaglandina e assim sua liberação depende de sua síntese de novo.
- 3) todas as substâncias semelhantes à aspirina inibem a biossíntese e a liberação de prostaglandinas nas células lesadas.
- 4) De modo geral, outras classes de substâncias não afetam a biossíntese de prostaglandinas.

1.1.2. EFEITO ANTIINFLAMATÓRIO

Em um processo inflamatório vamos encontrar sempre reação em cadeia, que atinge todo o tecido que circunscreve a lesão. Esta reação inclui fenômenos celulares importantes

como: fenestração da micro-vasculatura, extravasamento de elementos do sangue para o espaço intersticial e a migração de leucócitos para dentro do tecido inflamado. A evidência clínica destas alterações celulares são observadas pelo eritema, edema, sensibilidade (hiperalgia) e dor.

JESSOP (1973) em seus estudos estabeleceu que para que ocorra esta reação orgânica, há toda uma resposta de mediadores químicos do tecido lesado, com a liberação de histamina, 5-hidroxi-triptamina (5-th) substâncias de reação lenta da anafilaxia (SRA-A) vários fatores químicos, bradicidina e prostaglandinas são liberados no local.

Além destas reações, células fagocitárias migram para dentro da área, e membranas lisossomais celulares podem ser rompidas, liberando enzimas líticas. Todos esses eventos podem contribuir para a resposta inflamatória, entretanto, as substâncias semelhantes à aspirina tem pouco ou nenhum efeito sobre a liberação ou atividade da histamina, 5-HT, SRS-A ou enzimas lisossomais, e de modo semelhante, potentes antagonistas da 5-HT ou da histamina tem pouco ou nenhum efeito terapêutico na inflamação.

Conforme GOODMAN e GILMAN (1980), os estudos com prostaglandinas iniciaram-se a partir de 1932, quando estes autocóides começaram a ser detectados em quase todos os líquidos tissulares do organismo. Essas substâncias e compostos afins derivam de ácidos graxos essenciais, formados por 20 carbonos, com 3 a 5 duplas ligações, análogos a um composto desnaturado,

de nome ácido prostanóico.

No sêr humano, o principal precursor da biossíntese das prostaglandinas é o ácido araquidônico, proveniente do ácido linoleico. O ácido araquidônico encontra-se ligado aos fosfolipídeos da membrana celular. Em caso de injúria da membrana celular, ocorre ativação de enzimas, como a fosfolipase A2, uma diesterase, que libera o ácido araquidônico, o qual serve de substrato de enzimas sintetizadoras de prostaglandinas.

As prostaglandinas provocam também fenômenos que lembram a inflamação. A prostaglandinas e prostacilina que são produzidas na inflamação, causam eritema e aumentam o fluxo local, isto se deve por sua ação vasodilatadora prolongada e uma capacidade de integrar com efeitos vasoconstritores das substâncias tais como noradrenalina e angiotensina.

Na inflamação, as prostaglandinas E e F são consideradas as mais importantes e tem sido melhor estudadas do que outros grupos, por serem encontradas em altas concentrações nos processos inflamatórios, por terem sua formação ou liberação inibidas por substâncias semelhantes à aspirina, e ainda, pelas ações que exercem sobre fenômenos da inflamação, descritos por BAZERQUE em 1978 :

- 1) As prostaglandinas promovem vasodilatação evidenciada pelo aparecimento de eritema, sendo este o efeito mais notável e duradouro, produzido pelas mesmas.

- 2) Têm ação antagônica à da adrenalina e à da angiotensina.
- 3) Aumentam a permeabilidade vascular, levando ao aparecimento do edema.
- 4) Potencializam a ação da histamina e bradicinina.
- 5) Produzem hiperalgesia, isto é, sensibilizam os receptores da dor a estímulos químicos ou mecânicos.
- 6) Quando combinadas com histamina e bradicinina, produzem dor.
- 7) Produzem dor diretamente, quando em altas concentrações.
- 8) Combinadas com histamina, produzem irritação.
- 9) Apresentam ação leucotóxica, quando em altas concentrações.
- 10) Na febre, encontram-se em altas concentrações no Sistema Nervoso Central.

As prostaglandinas provocam fenômenos que lembram a inflamação. As prostaglandinas e prostacilina que são produzidas na inflamação, causam eritema e aumentam o fluxo local, isto se deve por ação vasodilatadora prolongada e uma capacidade de integrar com efeitos vasoconstritores das substâncias tais como noradrenalina e angiotensina, KALEY (1971).

A permeabilidade capilar nas vênulas pós-capilares e coletores também são evidenciados como efeito das prostaglandinas.

Segundo HENDRICKS (1971), o ácido salicílico age sob as prostaglandinas reduzindo o edema e o eritema, mas não age sob os demais mediadores químicos.

1.1.3. EFEITO ANALGÉSICO

A ação da aspirina é principalmente de modo periférico LIM e colaboradores (1964). Assim por prevenir a síntese e a liberação de prostaglandinas na inflamação, a aspirina pode impedir a sensibilização dos receptores dolorosos à estimulação mecânica e a outros mediadores. Esta hipótese explica porque a aspirina é ineficaz como analgésico em tecidos inflamados, conforme demonstrado pelo teste de RANDALL - SELITTO (1975).

A maioria dos dados é consistente como o presuposto de que a aspirina é eficaz como analgésico em condições patológicas de modelos experimentais nos quais prostaglandinas sejam sintetizadas no local. Este conceito também explica porque as substâncias semelhantes à aspirina são ineficazes contra dor aguda em pontada, mas são eficazes na dor surda e latejante da inflamação, onde aparentemente as prostaglandinas sensibilizam as terminações nervosas, FERREIRA (1972).

1.1.4. EFEITO ANTIPIRÉTICO

O efeito antipirético as aspirina foi amplamente estudado, principalmente por CLARK (1939), VON EULER (1961), GLAUDER (1967) e CABANAC (1975).

O organismo em situações especiais como infecção, inflamação, lesão tissular, malignidade etc, reage aumentando sua temperatura. Isto é provocado pela endotoxinas bacterianas, agem estimulando a biossíntese e a liberação de neutrófilos e outras células de um pirogênio endógeno.

O pirogênio endógeno uma vez liberado dentro da circulação geral, ele passa para o sistema nervoso central e estimula a liberação de prostaglandinas provenientes de locais distintos situados no cérebro, que provavelmente incluem a área pré-óptica hipotalâmica. É este último estágio que é sensível as substâncias semelhantes à aspirina, FELDBERG (1973).

A febre frequentemente está associada com processos inflamatórios, e a maioria das prostaglandinas são por si mesmas pirogências.

1.1.5. ATIVIDADE TERAPÊUTICA E EFEITOS COLATERAIS

O ácido acetil salicílico encontra sua principal aplicação clínica como agente antiinflamatório no tratamento de alterações músculo-esqueléticas tais como artite reumatóide, osteoartite e espondilite anquilosante.

De modo geral, as substâncias semelhantes à aspirina promovem apenas o alívio sintomático da dor e da inflamação associada com a doença e não impede a progressão da lesão patológica do tecido.

Além de compartilhar de muitas atividades terapêuticas, as substâncias semelhantes à aspirina, compartilham de vários efeitos indesejáveis. O mais comum é a propensão a induzir a ulceração gástrica ou duodenal que pode algumas vezes ser acompanhada de anemia proveniente de perda de sangue, conforme observações feitas por COHEN (1976).

Ainda não está perfeitamente esclarecido este fato, levando-se a deduzir que este efeito se deve a capacidade da aspirina em inibir a biossíntese de prostaglandina.

Estas verificações foram descritas por LEONARDS (1973) e MONCADA (1979), de que a mucosa gástrica sintetiza PG 12, a qual pode estar envolvida com a hiperemia funcional e ao mesmo tempo há também inibição de uma prostaglandina protetora.

Além deste efeito muitos outros podem ser citados, como toxicidade, hipersensibilidade, nefropatia, fertilidade masculina e a função plaquetária, SCHREINER (1962) e WOLFE (1976).

Dos efeitos colaterais, o que se reveste de real importância para o presente trabalho, é o que se refere a capacidade do ácido acetil-salicílico de influir na respiração celular.

1.1.5.1. RESPIRAÇÃO

Os efeitos dos salicilatos na respiração são de imensa importância porque contribuem para graves distúrbios acido-básicos que caracterizam o envenenamento por esta classe de compostos. Os salicilatos estimulam a respiração direta ou indiretamente. Doses terapêuticas completas de salicilato aumentam o consumo de oxigênio e a produção de CO_2 em animais experimentais e no homem. Este efeito do salicilato ocorre pri^{ma}riamente no músculo esquelético e resulta do não-acoplamento da fosforilação oxidativa induzido por salicilato. A produção aumentada de CO_2 estimula a respiração. A ventilação alveolar aumentada equilibra a produção aumentada de CO_2 e assim a tensão de CO_2 no plasma (PCO_2) não se modifica.

O aumento inicial da ventilação alveolar é caracte^{ri}zada principalmente por um aumento na profundidade da respi^{ra}ção e apenas um discreto aumento àquele produzido pela inalação de CO_2 e pelo exercício. Se um barbiturato ou morfina são administrados para deprimir a resposta respiratória ao CO_2 , a PCO_2 plasmática aumenta acentuadamente e se desenvolve acido^{se} respiratória.

Os estudos referentes ao efeito sobre a respi^{ra}ção foram descritos há alguns anos, por HANZILIK (1927) e GROSS (1948) e transcritos por GOODMAN e GILMAN (1980).

O salicilato à medida que ganha acesso à medula, estimula diretamente o centro respiratório. Isto resulta em

acentuada hiperventilação, caracterizada por aumento na profundidade e aumento acentuado na frequência. Durante a fase inicial da toxicidade do salicilato em cães, a ventilação alveolar e a frequência respiratória podem duplicar-se; durante a fase tardia da estimulação central, o volume - minuto respiratório está aumentado cerca de 10 vezes, e o PCO_2 plasmático e alveolar diminuem, este até 16 mmHg, e surge alcalose respiratória. De modo semelhante, alterações dramáticas ocorrem em pacientes com envenenamento por salicilato. As concentrações plasmáticas de salicilato de 350 $\mu\text{g}/\text{ml}$ estão quase sempre associadas com hiperventilação no homem, e ocorre acentuada hiperpnéia quando os níveis se aproximam de 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Um efeito depressor do salicilato na medula aparece após altas doses e tempo prolongado de exposição. Doses tóxicas de salicilato causam paralisia respiratória central bem como colapso circulatório secundário e depressão vasomotora.

1.1.6. EQUILÍBRIO ÁCIDO - BÁSICO E PADRÃO DE ELETROLITOS

PONTES (1945) observou, que doses terapêuticas de salicilato produzem alterações definidas no equilíbrio ácido-básico e no padrão eletrolítico. A ocorrência inicial é uma alcalose respiratória extra e intracelular. Inicia-se prontamente a compensação para esta alcalose respiratória. A excreção renal de bicarbonato acompanhada de sódio e potássio torna-se aumentada, o bicarbonato plasmático torna-se assim diminuído e o pH sanguíneo retorna ao normal. Este é o estágio de alca-

lose respiratória compensada.

Esta fase de sequência ácido-básica é mais frequentemente vista em adultos nos quais foi administrada terapêutica com salicilatos e raramente retrocede. A gravidade da alcalose respiratória é proporcional à dose do salicilato e à duração da terapêutica. Em 10 adultos sadios nos quais foram administrados 12 g de aspirina por um período de nove horas, FARBER e colaboradores (1949) observaram as seguintes alterações: aumento médio de quatro litros por minuto no volume respiratório, e alcalose respiratória com aumento do pH do plasma de 0,06 unidades, diminuição do PCO_2 plasmático de 10,5 mmHg, e diminuição do bicarbonato plasmático de 3,0 mEq por litro.

A alteração ácido-básica máxima ocorreu duas a quatro horas após o pico de concentração plasmática de salicilato (390 g/ml) ser atingido; alterações significativas ainda eram distinguíveis 20 horas após a última dose da substância. O salicilismo ocorreu em 8 horas entre 10 indivíduos.

Modificações posteriores no estado ácido-básico ocorrem apenas quando doses tóxicas de salicilatos são ingeridas por lactentes e crianças e, ocasionalmente, após grandes doses nos adultos. Nos lactentes e crianças, a fase de alcalose respiratória pode não ser observada pelo médico, visto que a criança com intoxicação por salicilato raramente é vista de modo bastante precoce. O estágio geralmente presente é caracterizado por diminuição do pH sanguíneo, baixa concentração plas-

mática de bicarbonato e PCO_2 plasmático normal ou quase normal, alterações consistentes com o quadro de acidose metabólica exceto pelo PCO_2 . Entretanto, na realidade, há uma combinação de acidose respiratória e acidose metabólica, que se produz conforme o seguinte. A depressão respiratória produzida pelas doses tóxicas de salicilatos faz com que a produção aumentada de CO_2 sobrepuje sua excreção alveolar, conseqüentemente o PCO_2 plasmático aumenta e o pH sanguíneo diminui. Visto que a concentra-ção de bicarbonato no plasma já está baixa devido à excreção renal de bicarbonato aumentada, a condição ácido -básica nesta etapa é essencialmente uma acidose respiratória descompensada. Entretanto, superposta está uma acidose metabólica causada pelo acúmulo de ácidos como resultado destes três processos. Pri-meiramente, os derivados do ácido salicílico se dissociam no pH do plasma, e em doses tóxicas deslocam 2 a 3 mEq por litro de bicarbonato plasmático. Em segundo lugar, a depressão vasomo-tora causada por doses tóxicas de salicilatos prejudica a função renal com conseqüente acúmulo de ácidos fortes de origem metabólica, principalmente ácidos sulfúrico e fosfórico. Em terceiro lugar, ácidos orgânicos se acumulam secundariamente à alteração do metabolismo dos carboidratos induzida pelo salici-lato, especialmente ácidos pirúvico, lático e acetoácido. As-sim, a acidose metabólica é incentivada posteriormente.

1.2. DIPIRONA

A dipirona, introduzida em terapêutica há mais de meio século é substância sobejamente conhecida e largamente utilizada na prática médica, não apenas pelo seu pronunciado efeito analgésico, mas também por suas propriedades antipiréticas, antiflogísticas e antiespasmodicas, BRETT (1953), DATTARY (1980), GERHERSHAGEN (1980), GONEZ - JIMENEZ (1980), MAUAD (1978), MUKKERGU (1980), PURULKAR (1980) e RISKALLA (1978).

Ao longo dos anos, até os dias atuais, inúmeros estudos experimentais e clínicos foram publicados, demonstrando aspectos farmacológicos e clínicos e reportando experiências nas mais diversas especialidades médicas.

As pesquisas de VANE (1971) e de outros estudiosos elucidaram os processos bioquímicos relacionados à dor e à febre e permitiram uma melhor compreensão do mecanismo de ação da dipirona e de outros analgésicos não narcóticos, FERREIRA (1974 e 1980) e SAKATE (1979).

1.2.1. EFEITOS FARMACOLÓGICOS

a) Ações locais. Alguns membros do grupo das pirazolo nas, possuem certas ações locais, de pouca ou nenhuma importância em terapêutica. Assim a antipirina tem propriedade antisséptica fraca (inferior à dos salicilatos) e possui pequena ação anestésica local.

b) Ações gerais. Analgesia e antipirese. As principais ações farmacológicas dos derivados da pirazolona são as atividades analgésica e antipirética, do tipo apresentado pelos salicilatos. De fato analgesia, se bem que de mecanismo obscuro, seria devida à depressão de centros talâmicos, não havendo comprometimento cortical. O efeito antipirético, como apresentado pelos outros grupos, é devido a um aumento do desperdício calórico governado pelo centro termorregulador. Em igualdade de dose, a aminopirina é mais antipirética do que a antipirina, BRODY (1951) e UNGAR (1952).

1.2.2. AÇÃO ANALGÉSICA

Diversos métodos e várias espécies animais foram utilizados para demonstrar o efeito analgésico da dipirona. Num deles, KOLL e FLEISCHMANN (1941) compararam os efeitos de analgésicos, incluindo a dipirona, em dores provocadas por estimulação elétrica na polpa dentária de cães. Todas as drogas foram administradas por via subcutânea. Usando a elevação do limiar doloroso, para indicar a atividade analgésica, o efeito de 30 mg/kg de dipirona recebeu o índice 1. Como a relação abaixo mostra, todos os analgésicos testados foram menos eficazes do que a dipirona:

Dipirona	1,00
Aminopirina	0,75
Lactofenina	0,75
Salicilato de sódio	0,66

Isopropil - Antipirina	0,66
Ácido acetilsalicílico	0,60
Antipirina	0,60

DEMOLE (1956 - 1958) descreveu o efeito analgésico da dipirona em coelhos, nas dores produzidas por estimulação elétrica na polpa dos dentes incisivos. Em seus estudos, uma dose mais alta de dipirona foi administrada, para conseguir-se o mesmo efeito da antipirina. Usando, como modelo experimental, o estímulo elétrico na base da cauda do rato, LUCKNER e MAGÚN (1951) compararam a dipirona com analgésicos narcóticos. Estes autores conseguiram demonstrar reprodutibilidade da atividade analgésica com a dipirona, embora as doses tenham sido altas, variando entre 1,0 a 1,5 g /kg .

BEN-BASSAT e colaboradores (1959), usando água quente para provocar a dor em cauda de camundongos, encontraram atividade analgésica da dipirona, em doses bem menores, quando injetada intraperitonalmente. Efeitos objetiváveis foram observados com doses variando de 102 a 240 mg /kg . A DE 50 foi de 267,5 mg /kg , propiciando um índice terapêutico de 9,1 (DL 50 /DE 50) A DE 50 para o fosfato de codeína foi de 20 mg /kg , com um índice terapêutico de 6,5 .

Em recente publicação, CHIERI (1976) reportou atividade analgésica da dipirona em doses subcutâneas de 100 mg/kg no "mouser writhing test".

LINDNER (1956) demonstrou que a dipirona foi estremamente ativa, no "mouse tail flick test", em doses subcutâneas de 1 a 1,5 g /kg . As DE 50 orais de 4 analgêsicos não narcóticos, no "writhing test" com ácido acético, no camundongo, foram:

Dipirona	49 mg /kg (39 - 61 mg /kg)
	53 mg /kg (35 - 82 mg /kg)
	79 mg /kg (67 - 94 mg /kg)
	85 mg /kg (58 - 122 mg /kg)

Com os resultados acima, a dipirona foi o composto mais ativo entre as pirazolonas estudadas neste teste, o que está bem de acordo com os achados de KOLL e FLEISCHMANN (1941) no cão. Deve-se notar que a dipirona é aproximadamente 10 vezes menos tóxica que a aminopirina (1977).

ALEXANDER *et al* (1963) , em coelhos, demonstraram que a dipirona reduziu as contraturas do útero e intestinos, induzidas pela colina ou acetilcolina. Em doses mais elevadas, a dipirona determinou uma reversão do efeito da colina sobre o íleo de coelhos.

Em alguns estudos, a dipirona demonstrou um efeito broncolítico. Assim uma injeção intraperitoneal de 100 mg /kg da droga em cobaias inibiu a asma, induzida pela histamina e pela serotonina (1961). SICUTERI e TESTI (1953) obtiveram resultados análogos, demonstrando a inibição da asma por histamina e acetilcolina, com doses de dipirona variando entre

100 e 1.000 mg /kg . Estes autores concluíram que, em seus estudos, a dipirona provou ser muito mais ativa que a aminopirina e a fenilbutazona.

A dipirona, inclusive, demonstrou ser 10 a 20 vezes menos tóxica que estes dois compostos.

1.2.2. AÇÃO ANTIINFLAMATÓRIA

A atividade antiinflamatória da dipirona foi extensivamente investigada, em comparação com a de outros agentes. Na dose oral de 750 mg /kg , a dipirona inibiu o edema da pata do rato, produzido pela formalina, destrano, serotonina e clara de ovo. A DE 50 , para a inibição do edema causado pelo caolim, foi de 400 mg /kg , com um índice terapêutico mais favorável que aquele de todos os outros antiinflamatórios não-esteróides utilizados, incluindo o salicilato de sódio, fenilbutazona e a aminopirina, WAGNER (1962).

Uma dose subcutânea de 200 mg /kg de dipirona inibiu o edema da pata em ratos, induzido pela formalina, THEOBALD (1955), hialuronidase, DEWES (1953) e clara de ovo, WILHELM (1951). O edema pela formalina foi inibido em ratos hipo fisectomizados, mas não nos adrenalectomizados. Uma dose de 200 mg /kg de dipirona causou cerca de 50% de depleção de ácido ascórbico e colees terou, nas supra-renais de animais normais, porém não hipofisectomizados. Concluiu-se então, que a ação antiflogística da dipirona foi, pelo menos em parte, mediada pelo ACTH, DOMENJAZ (1955). Inibiu-se o edema da pata de

ratos, provocado por sílica finamente dispersa, com 1 g/kg de dipirona, subcutaneamente, enquanto que o edema pela carragenina foi inibido por uma dose oral de 100 mg/kg, LINDNER (1976) de dipirona. Enquanto que a injeção subcutânea de dipirona inibiu o eritema causado por exposição de cobaias aos raios ultravioletas, a droga falhou no edema induzido por uma injeção intradérmica de histamina.

A dipirona também evitou a reação inflamatória ao óleo de croton, em orelhas de camundongos, WILHELM (1951). A ação inibitória da droga no granuloma de "pellet" de algodão foi muito fraca, igual à maioria dos agentes antiinflamatórios não-esteróides.

Há também estudos quanto a atividade inibitória da dipirona sobre a permeabilidade vascular. Em orelhas isoladas e ferfundidas de coelho, o aumento de peso causado pelo aliformiato foi menor, quando a dipirona foi acionada ao líquido de perfusão, SCHNEIDER (1935) e BOCK e colaboradores (1935) notara um atraso no aparecimento da fluoresceína, na câmara anterior do olho, depois de injeção I.V. de dipirona. Finalmente, observou-se que um tratamento prévio com dipirona previniu um choque anafilático, em coelhos sensibilizados, quando da administração de proteínas estranhas ou eritrócitos humanos, LECOMTE (1966).

1.2.4. AÇÃO ANTIPIRÉTICA

O efeito antipirético da dipirona pode ser demonstrado em numerosos modelos experimentais, sendo que as doses efetivas variam de acordo com as condições do teste. Lindner observou que a febre dos coelhos, provocada por lipo-polissacarídeos, é baixada por uma dose subcutânea de 300 mg /kg de dipirona. Na febre causada por leveduras em ratos, a DE 50 oral de dipirona se encontra entre 20 e 40 mg /kg, LINDNER (1956).

THER (1969) estudou a ação da dipirona em coelhos, na febre induzida por pirogênio e demonstrou que a temperatura corporal volta ao normal dentro de duas horas, quando se administra 100 mg /kg da droga. Postoulou-se uma inibição central dos mecanismos causais de hipertermia, HOERSCHST (1977).

1.3. ÁCIDO 6 - FENOXIACETILAMINO - PENICILÂMICO

Os processos infecciosos são os grandes responsáveis pela maioria das consultas otorrinolaringológicas, e dentre estas as mais comuns são devido às amigdalites, pois apresentam uma incidência elevada, especialmente, na época do inverno, PAIVA (1973).

A utilização dos antibióticos é, portanto, bastante ampla, COSTA (1979), pois, as infecções, geralmente, são de origem absteriana e poderão trazer sérias consequências se não forem convenientemente tratadas.

Desde há algum tempo que podemos contar com o valor terapêutico dos antibióticos, STAM, para tratamento dessas patologias. Entretanto, de acordo com o Prof. CHAIN (1971), um antibiótico deve possuir certos requisitos indispensáveis, para ser realmente eficaz, tais como possuir uma elevada atividade antibacteriana, mantendo um nível sanguíneo elevado constante, ter uma toxicidade baixa ou nula, possuir a capacidade de penetrar nos tecidos.

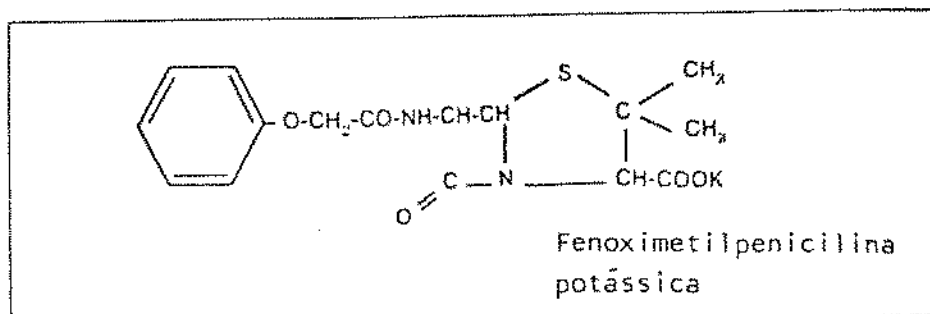
Esses requisitos completam-se ainda mais, se o antibiótico possuir uma forma simples de administração, a via oral por exemplo, nestas condições, é ainda absorvido em nível gastrintestinal.

A fenoximetilpenicilina é um antibiótico obtido biossinteticamente; quimicamente é diferente da penicilina G, pois, ao contrário desta, é solúvel em água e é estável no meio ácido gástrico, podendo, portanto, ser administrado por via oral.

Após sua administração oral, é absorvida rapidamente, predominantemente e nas porções superiores do intestino delgado, sendo que o sal potássico proporciona taxas sanguíneas mais elevadas que o ácido livre.

Ao mesmo tempo produz altos níveis teciduais, é muito bem tolerada, sua toxicidade é extremamente baixa e sua eliminação se dá principalmente através da urina.

A fenoximetilpenicilina potássica tem a fórmula estrutural a seguir:



Seu nome químico é : ácido 6 fenoxiacetilamino-penicilânico, na forma de sal potássico.

Após inúmeras investigações com a fenoximetilpenicilina, obteve-se uma forma galênica onde o ácido 6-fenoxiacetilamino-penicilânico, na forma de sal potássico, em comprimidos de 1.200.000 UI (1,2 mega) cada, conduzia à obtenção de níveis penicilínêmicos proporcionais às doses administradas, mesmo com a utilização de doses elevadas.

Nestas condições, o ácido 6-fenoxiacetilamino-penicilânico, em comprimidos de 1.200.000 U.U. (1,2 mega) promove elevada atividade antibiótica, prolongando efeito bactericida e longo período de ação bacteriostática, permitindo, então, um tratamento eficaz contra as infecções susceptíveis à penicilino terapia, por via oral.

CAPÍTULO 2

PROPOSIÇÃO

2 - PROPOSIÇÃO

O presente trabalho tem por objetivo avaliar o efeito do salicilato e da dipirona, quando administrados simultaneamente à fenoximetilpenicilina, nas faringites por estreptococos do tipo β hemolítico.

CAPÍTULO 3

MATERIAL E MÉTODO

3 - MATERIAL E MÉTODO

3.1. SELEÇÃO DOS CASOS

Foi realizado um estudo aberto em 20 casos previamente selecionados, de indivíduos portadores de surto agudo de faringite e amidalite provocada por estreptococos β hemolítico.

As idades dos pacientes variaram de 16 a 41 anos (idade média de 25 anos); onze eram do sexo masculino e nove do feminino; dezessete de cor branca e três pardos (quadro geral).

Dos 20 pacientes incluídos no presente estudo, nove, em crises anteriores, haviam sido medicados com ampicilina, eritromicina, penicilina benzatína e os onze restantes não haviam feito nenhum tratamento anterior.

O tempo em que os pacientes apresentavam o processo infeccioso variou de 2 a 15 dias (tempo médio 4,0 dias) (quadro geral); e o período de tratamento foi de 10 dias.

O diagnóstico do quadro infeccioso foi baseado no exame clínico e laringológico no início e durante todo o tratamento, juntamente com provas laboratoriais de cultura e antibiograma no início e no fim do tratamento.

3.2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LARINGOLÓGICO

Os pacientes foram submetidos a exame clínico e

laringológico no início e durante todo o tratamento, sendo preenchida em cada observação um protocolo (quadro 1).

Em todos os pacientes foram encontrados os sinais clássicos de infecção estreptocócicas como: dor de garganta, hiperemia de orofaringe, hipertrofia de amígdalas, presença de exsudato de amígdalas e faringe, gânglios cervicais dolorosos à palpação, febre variando de 38° a $40,5^{\circ}$, cefaléia, mal estar geral, vômitos, deglutição difícil.

Os sinais embora sempre presentes, variavam de intensidade, sendo para isto feita a anotação seguindo a escala 0 - nulo, 1 - leve ou fraco, 2 - regular ou moderado, 3 - forte.

3.2.1. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os pacientes se submeteram no início e no término do tratamento a exame de cultura de secreção de orofaringe (Swabs). Em todas as culturas houve o desenvolvimento de estreptococos β hemolítico do grupo A e alguns casos com associação com outros microorganismos conforme o quadro geral.

3.3. DROGAS UTILIZADAS

3.3.1. Penicilinoterapia- fenoximetil-penicilina Clia-cil^R. Laboratório Hoechst do Brasil. Usada a apresentação em comprimidos de 1,2 mega (1.200.000 U.I.) na dosagem de um comprimido a

cada 8 horas, durante 3 dias e um comprimido a cada 12 horas durante 7 dias , completando 10 dias de tratamento.

3.3.2. Analgésicos e antitérmicos.

- a) Pirazolona - Fenildimetil-pirazolona-metilamino-metansulfonato de sódio (metilmelubrina) Novalgina ^(R) - Laboratório Hoescht do Brasil, na apresentação de comprimidos que contém 1 g de metilmelubrina, na dosagem de um comprimido a cada 6 horas, durante 5 dias, e um comprimido a cada 8 horas por mais 5 dias.
- b) Salicilato - Aspirina pura, nome comercial Aspirina ^(R) - Bayer do Brasil S/A, na apresentação de comprimidos de 500 mg na dosagem de um comprimido a cada 6 horas, durante 5 dias e um comprimido a cada 8 horas por mais cinco dias.

3.4. AVALIAÇÕES

AVALIAÇÃO CLÍNICA - A cada 24 horas foram feitas as avaliações clínicas seguindo-se o protocolo de avaliação, e as observações foram anotadas de acordo com a escala de intensidade.

A temperatura dos pacientes foi observada por eles próprios, a cada seis horas, sendo anotado no protocolo a maior temperatura nas 24 horas. Para maior uniformidade das tomadas de temperatura, foi fornecido um termômetro da marca TERUNO, que oferece maior facilidade para leitura.

3.5. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS COLATERAIS - A cada 24 horas, foram anotados todos os efeitos colaterais apresentados pelos pacientes, e anotados em protocolo próprio (quadro II). Os sinais presentes eram anotados de acordo com a escala de intensidade: 1 - Leve, 2 - Moderado, 3 - Efeito Intenso, 4 - Muito Intenso.

PROTOCOLO PARA OBSERVAÇÕES DE
EFEITOS COLATERAIS

PACIENTE _____ Idade _____ Sexo _____

AVALIAÇÃO Nº _____

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS

Prurido	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Exantema	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐

DISTÚRBIOS NEURO-PSÍQUICOS

Cefaléia	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Palpitação	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Tonturas	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Sudorese	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Fadiga	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Sonolência	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Insônia	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐

DISTÚRBIOS DIGESTIVOS

Náuseas	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Pirose	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Dispepsia	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Vômitos	Presentes ☐	Ausentes ☐	Intensidade ☐
Obstipação	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Diarréia	Presente ☐	Ausente ☐	Intensidade ☐
Dores abdominais	Presentes ☐	Ausentes ☐	Intensidade ☐
Perdas sanguíneas pelo reto	Presentes ☐	Ausentes ☐	Intensidade ☐
Irritação, dor ou desconforto retal	Presentes ☐	Ausentes ☐	Intensidade ☐

DISTÚRBIOS LABIRÍNTICOS

Vertigens Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐
Zumbidos Presentes ☐ Ausentes ☐ Intensidade ☐

OUTRAS QUEIXAS

HOUVE SUSPENSÃO DO MEDICAMENTO SIM ☐ NÃO ☐

ESCALA

1 - LEVE

3 - EFEITO INTENSO

2 - MODERADO

4 - MUITO INTENSO

QUADRO II
PROTOCOLO PARA OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

PACIENTE _____ Idade _____ Sexo _____

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Nº _____

DOR DE GARGANTA

Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐

HIPEREMIA DE OROFARINGE

Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐

HIPERTROFIA DE AMÍDALAS

Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐

EXSUDATO DE AMÍDALAS

Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐

EXSUDATO DE FARINGE

Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐

ADENITE

Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐

CEFALEIA

Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐

MAL ESTAR GERAL

Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐

DEGLUTIÇÃO DIFÍCIL

Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐

VÔMITOS

Presente ☐ Ausente ☐ Intensidade ☐

FEBRE

Presente ☐ Ausente ☐ Valor ☐

ESCALA DE INTENSIDADE

0 - NULO OU NENHUM

1 - LEVE OU FRACO

2 - REGULAR OU MODERADO

3 - FORTE

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

QUADRO GERAL DOS RESULTADOS

A.S.S. + CLIACIL

Caso Nº	Idade	Sexo	Cor	Cultura antes do tratamento		Cultura depois do tratamento	Patologia	Tempo de doença	Crises anteriores (medicação)	Nº de dias em que a melhora clínica ficou evidente	Nº de dias necessários para normalizar a temperatura	Avaliação da terapia		Efeitos colaterais
				Microorganismo	Antibiograma sensibilidade a penicilina							resultado	tolerabilidade	
1	10	M	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	5 dias	---	6	4	assintomático	boa	---
2	15	M	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	2 dias	---	6	4	assintomático	boa	---
3	15	M	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	8 dias	Penicilina Benzatina	7	3	melhorado	regular	gastralgia sonolência vômitos
4	31	F	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	10 dias	---	7	4	melhorado	boa	---
5	29	F	B	Streptococcus B hemolítico e Streptococcus Viridans	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	3 dias	Penicilina Benzatina	6	5	assintomático	regular	torção gastralgia
6	17	F	B	Streptococcus B hemolítico	Resistente	Negativa	Amigdalite Aguda	2 dias	---	4	4	assintomático	boa	---
7	17	M	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	3 dias	Eritromicina	4	5	assintomático	regular	gastralgia vômitos
8	18	F	pd	Streptococcus B hemolítico Streptococcus Viridans	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	2 dias	Penicilina Benzatina	4	4	assintomático	boa	---
9	14	F	B	Streptococcus B hemolítico e Streptococcus Viridans	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	5 dias	---	7	3	melhorado	boa	---
10	18	M	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	2 dias	Eritromicina	6	3	melhorado	regular	torção

QUADRO GERAL DOS RESULTADOS

DIPIRONA + CLIACIL

Caso Nº	Idade	Sexo	Cor	Cultura antes do tratamento		Cultura depois do tratamento	Patologia	Tempo de doença	Crises anteriores (medicação)	Nº de dias em que a melhora clínica ficou evidente	Nº de dias necessários para normalizar a temperatura	Avaliação da terapêutica		Efeitos colaterais
				Microorganismo	Antibiograma sensibilidade à penicilina							Resultado	tolerabilidade	
1	28	F	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	2 dias	---	3	2	assintomático	boa	discretos vômitos no início da medicação
2	41	M	PD	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	4 dias	---	3	2	assintomático	regular	discretos vômitos no início da medicação
3	17	M	B	Streptococcus B hemolítico	Resistente	Negativa	Amigdalite Aguda	15 dias	Eritromicina	3	3	assintomático	regular	discretos vômitos no início do tratamento
4	25	F	B	Streptococcus B hemolítico + Streptococcus Viridans	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	5 dias	---	2	3	assintomático	boa	---
5	24	F	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	3 dias	Ampicilina	2	2	assintomático	boa	---
6	21	M	PD	Streptococcus B hemolítico + Streptococcus Viridans	Resistente	Negativa	Amigdalite Aguda	3 dias	---	2	4	assintomático	boa	---
7	18	M	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	2 dias	Ampicilina	2	2	assintomático	boa	---
8	32	M	B	Streptococcus B hemolítico + Streptococcus Viridans	Resistente	Negativa	Amigdalite Aguda	2 dias	---	3	2	assintomático	boa	---
9	16	F	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	1 dia	---	2	3	assintomático	boa	---
10	26	M	B	Streptococcus B hemolítico	Sensível	Negativa	Amigdalite Aguda	5 dias	Penicilina Benzatina	2	2	assintomático	boa	---

TABELA nº 1.
EVOLUÇÃO DA HIPERTROFIA DE AMÍDALAS SOB O EFEITO
DO A.A.S. + GLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	2	3	5
1a.	0	2	3	5
2a.	0	2	4	4
3a.	1	3	3	3
4a.	1	3	3	3
5a.	2	3	4	1
6a.	2	3	4	1
7a.	3	3	4	0
8a.	4	4	2	0
9a.	8	2	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO Nº 1.
EVOLUÇÃO DA HIPERTROFIA DE AMÍDALAS SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

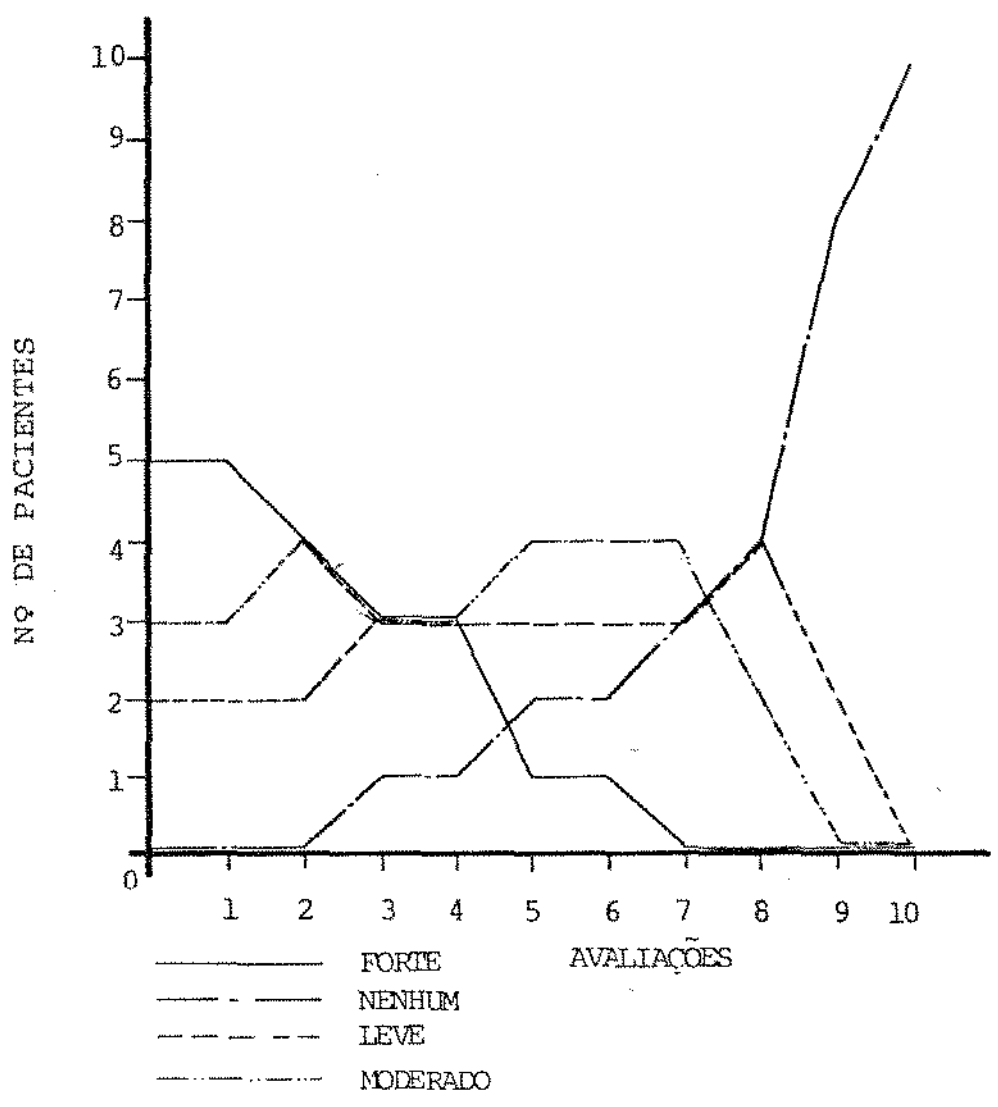


TABELA Nº 2
EVOLUÇÃO DA HIPERTROFIA DE AMÍDALAS SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NUMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	2	2	6
1a.	0	3	2	5
2a.	1	2	3	4
3a.	1	2	4	3
4a.	4	2	3	1
5a.	4	2	3	1
6a.	6	3	1	0
7a.	6	4	0	0
8a.	8	2	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 2.
EVOLUÇÃO DA HIPERTROFIA DE AMÍDALAS SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

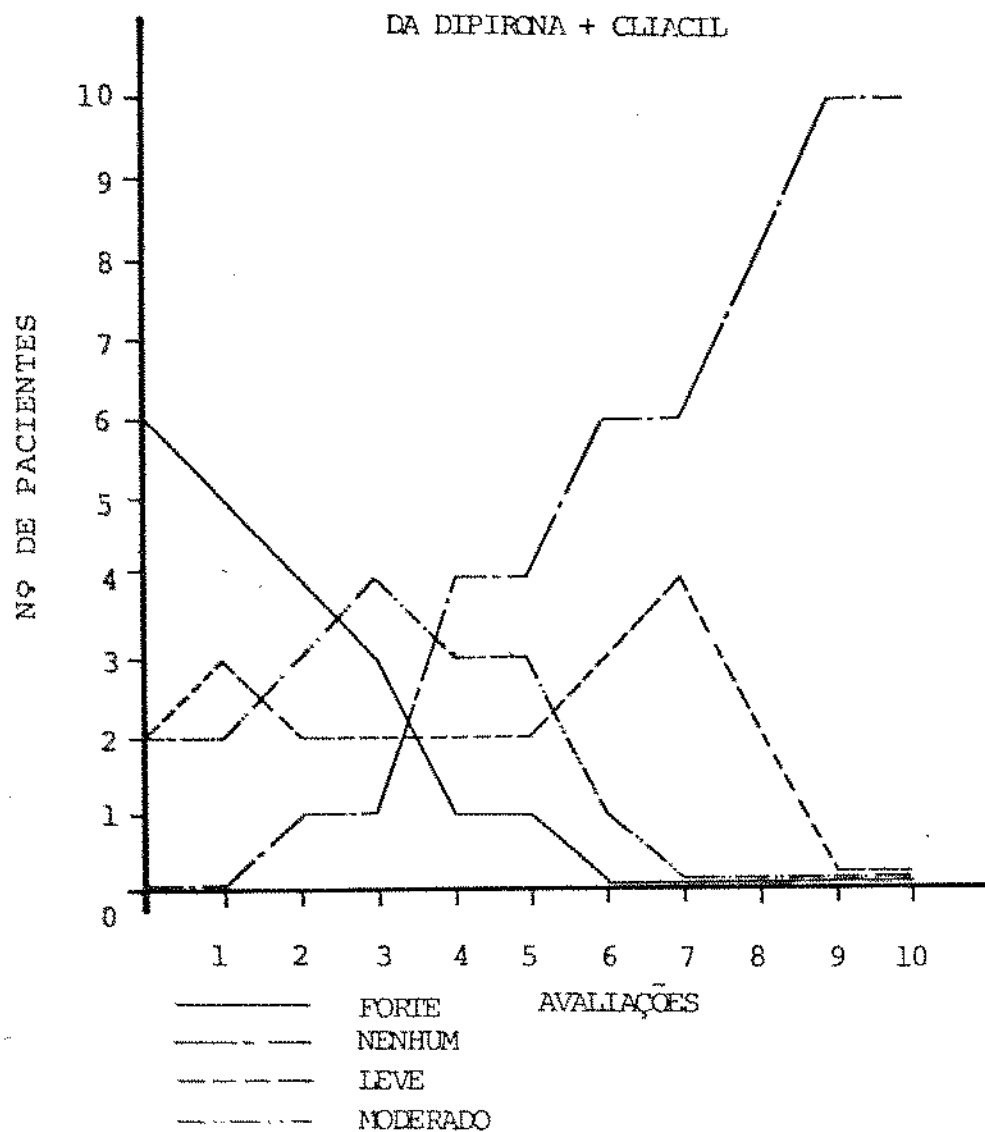


TABELA Nº 3
 EVOLUÇÃO DO EXUDATO DE AMÍDALAS SOB O EFEITO
 DO A.A.S. + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	2	2	6
1a.	0	2	2	6
2a.	0	3	4	3
3a.	1	3	3	3
4a.	1	4	2	3
5a.	2	4	4	0
6a.	2	4	4	0
7a.	3	5	2	0
8a.	4	4	2	0
9a.	6	4	0	0
10a.	9	1	0	0

GRÁFICO nº 3
EVOLUÇÃO DO EXUDATO DE AMÍDALAS SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

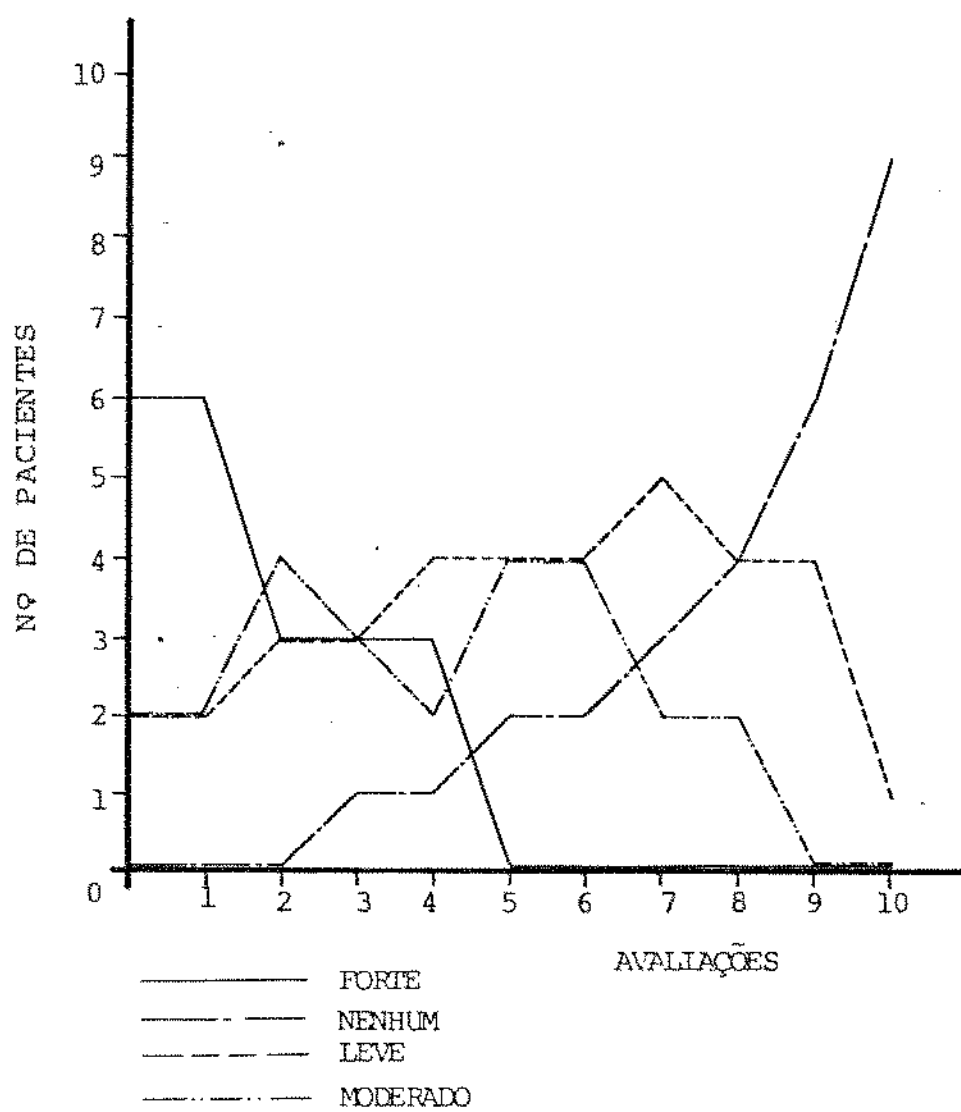


TABELA Nº 4
EVOLUÇÃO DO EXUDATO DE AMÍDALAS SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	1	4	5
1a.	0	1	5	4
2a.	1	2	4	3
3a.	3	3	4	0
4a.	5	3	2	0
5a.	7	3	0	0
6a.	8	2	0	0
7a.	9	1	0	0
8a.	10	0	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO Nº 4
EVOLUÇÃO DO EXUDATO DE AMÍDALAS SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

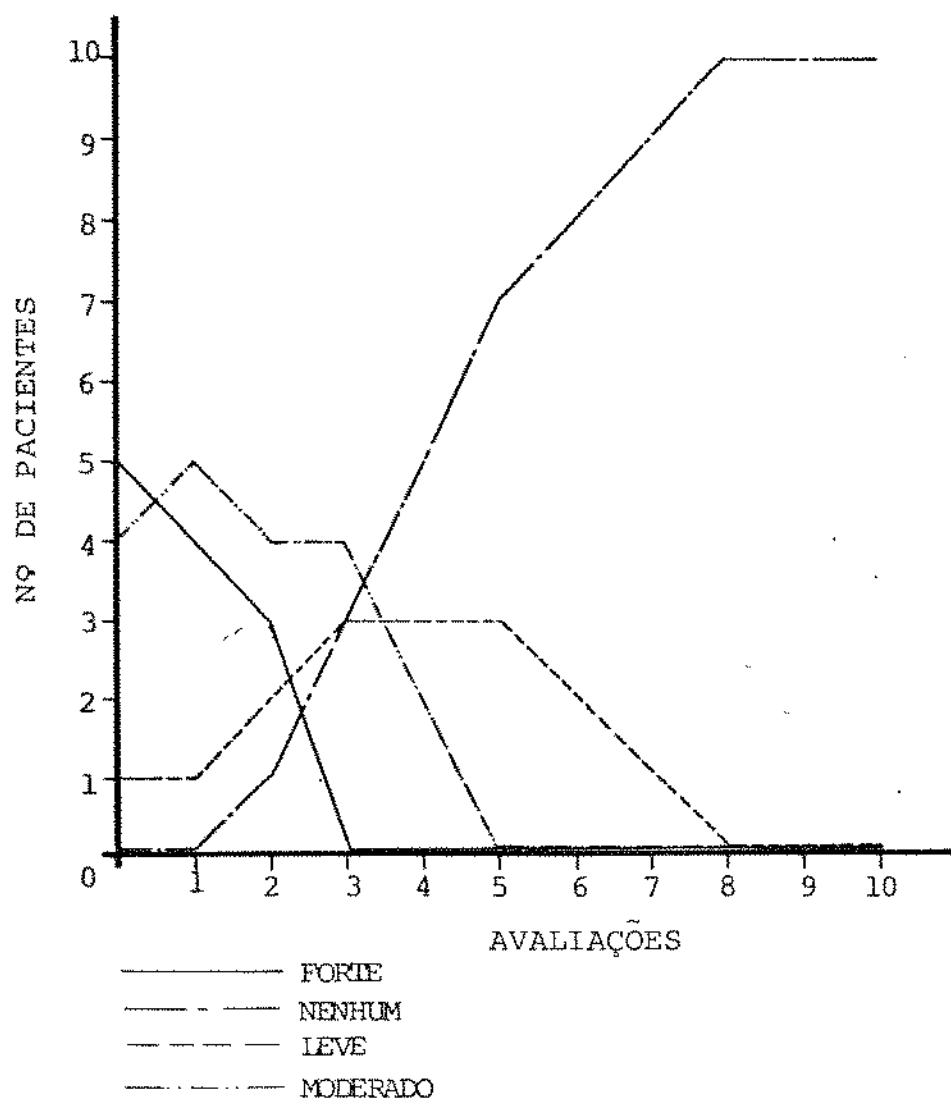


TABELA Nº 5
EVOLUÇÃO DA EMESE SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	6	2	2	0
1a.	6	2	2	0
2a.	4	2	3	1
3a.	4	2	4	0
4a.	3	3	4	0
5a.	3	4	3	0
6a.	5	4	1	0
7a.	6	4	0	0
8a.	6	4	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 5
EVOLUÇÃO DA EMESE SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

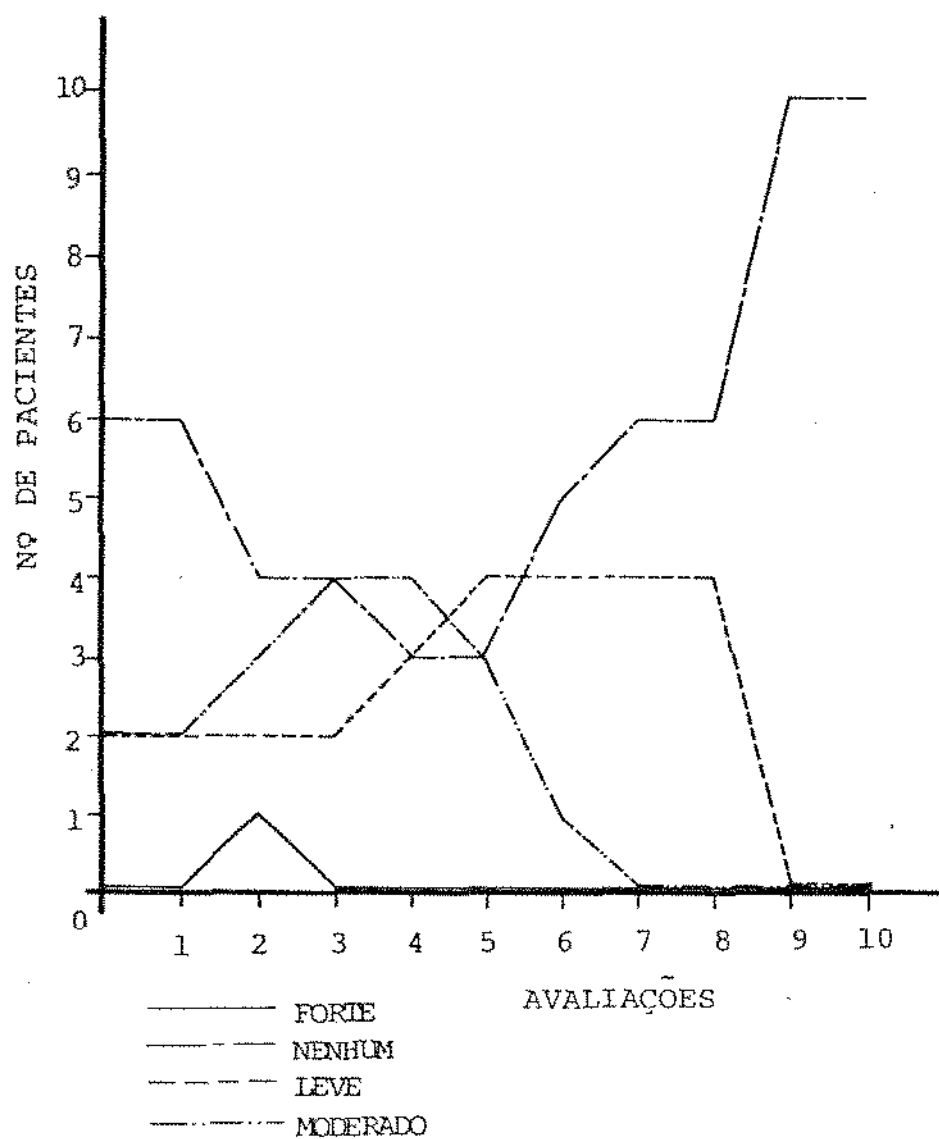


TABELA nº 6
EVOLUÇÃO DA EMESE SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	5	3	2	0
1a.	6	3	1	0
2a.	6	3	1	0
3a.	8	2	0	0
4a.	8	2	0	0
5a.	9	1	0	0
6a.	10	0	0	0
7a.	10	0	0	0
8a.	10	0	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO Nº 6

EVOLUÇÃO DA EMESE SOB O EFEITO
DA DAPIRONA + CLIACIL

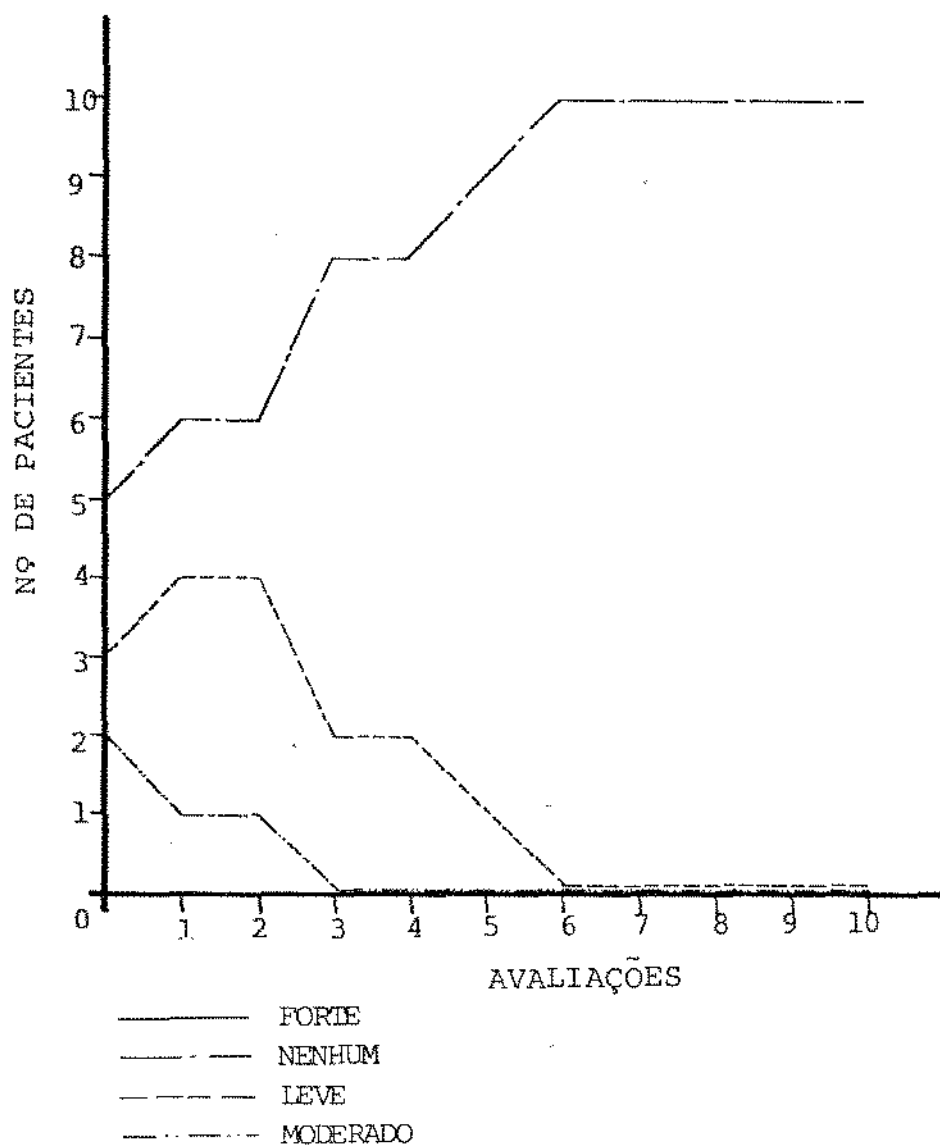


TABELA nº 7
 EVOLUÇÃO DA DIFICULDADE DE DEGLUTIÇÃO SOB O EFEITO
 DO A.A.S. + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	1	2	2	2
1a.	1	2	2	5
2a.	2	1	2	5
3a.	3	1	3	3
4a.	3	2	2	3
5a.	3	3	3	1
6a.	3	4	2	1
7a.	5	3	2	0
8a.	6	3	1	0
9a.	8	2	0	0
10a.	9	1	0	0

GRÁFICO nº 7

EVOLUÇÃO DA DIFICULDADE DE DEGLUTIÇÃO SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

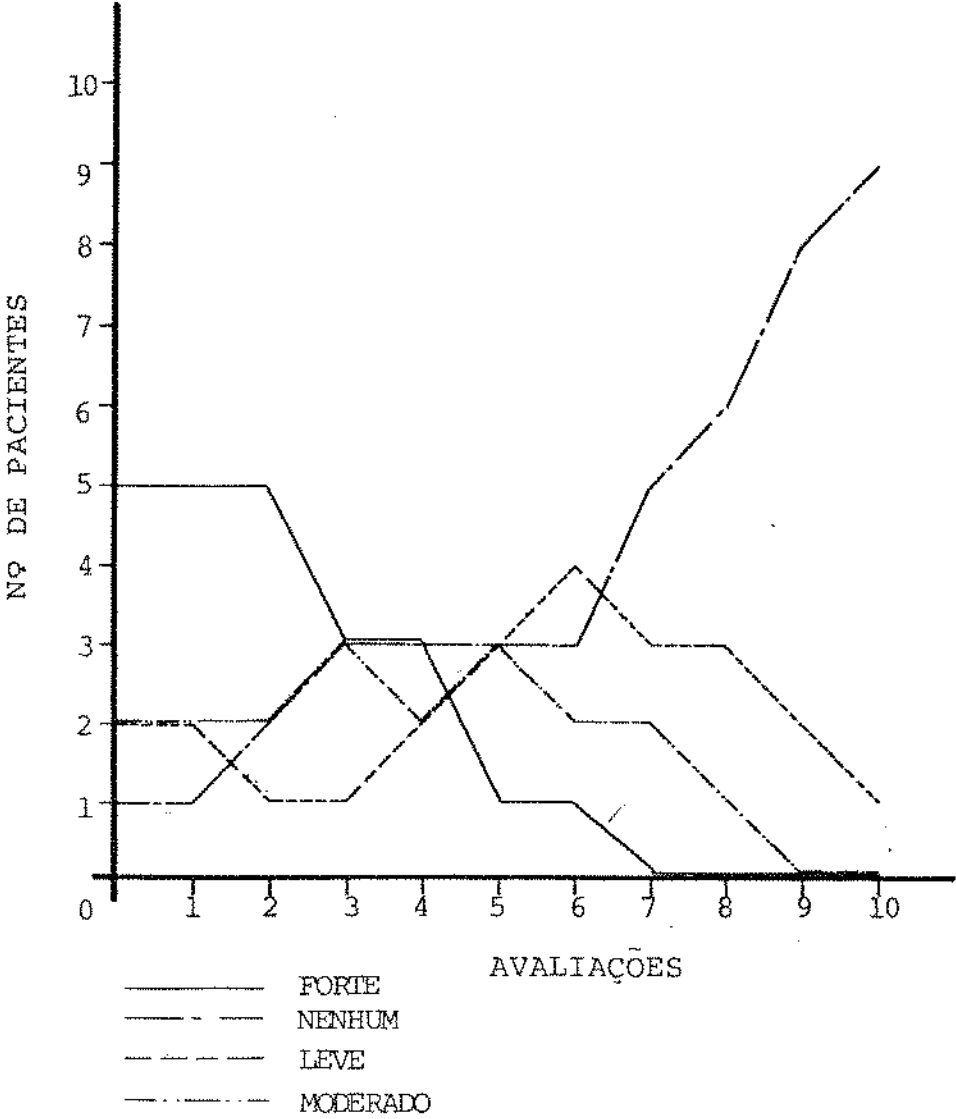


TABELA nº 8
EVOLUÇÃO DA DIFICULDADE DE DEGLUTIÇÃO SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	3	2	5
1a.	0	3	2	5
2a.	2	4	2	2
3a.	3	4	3	0
4a.	6	2	2	0
5a.	8	2	0	0
6a.	8	2	0	0
7a.	9	1	0	0
8a.	10	0	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 8

EVOLUÇÃO DA DIFICULDADE DE DEGLUTIÇÃO SOB O
EFEITO DA DIPIRONA + CLIACIL

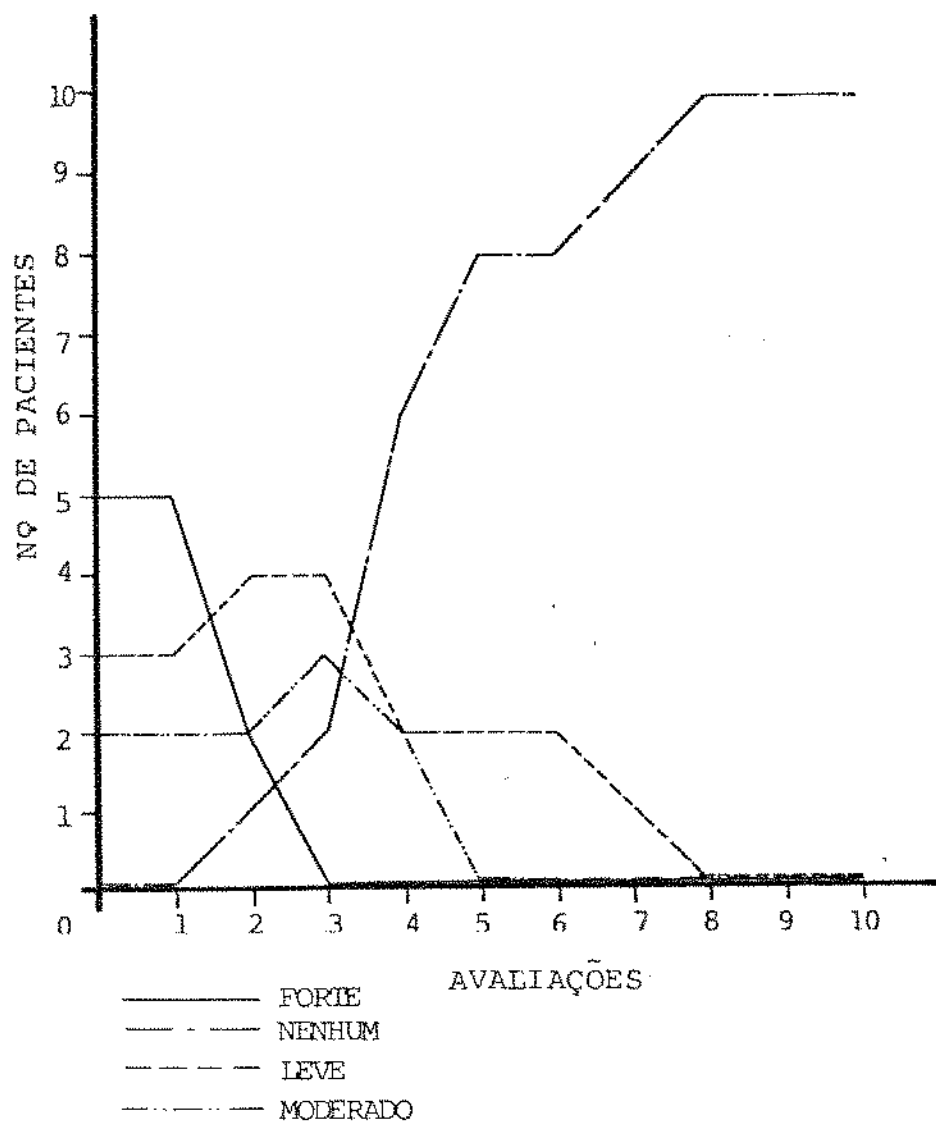


TABELA Nº 9

EVOLUÇÃO DA ADENITE SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	3	2	5
1a.	1	3	3	3
2a.	1	3	3	3
3a.	2	2	4	2
4a.	2	3	3	2
5a.	4	2	2	2
6a.	5	1	3	1
7a.	6	0	3	1
8a.	7	3	0	0
9a.	7	3	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 9

EVOLUÇÃO DA ADENITE SOB O EFEITO DO
A.A.S. + CLIACIL

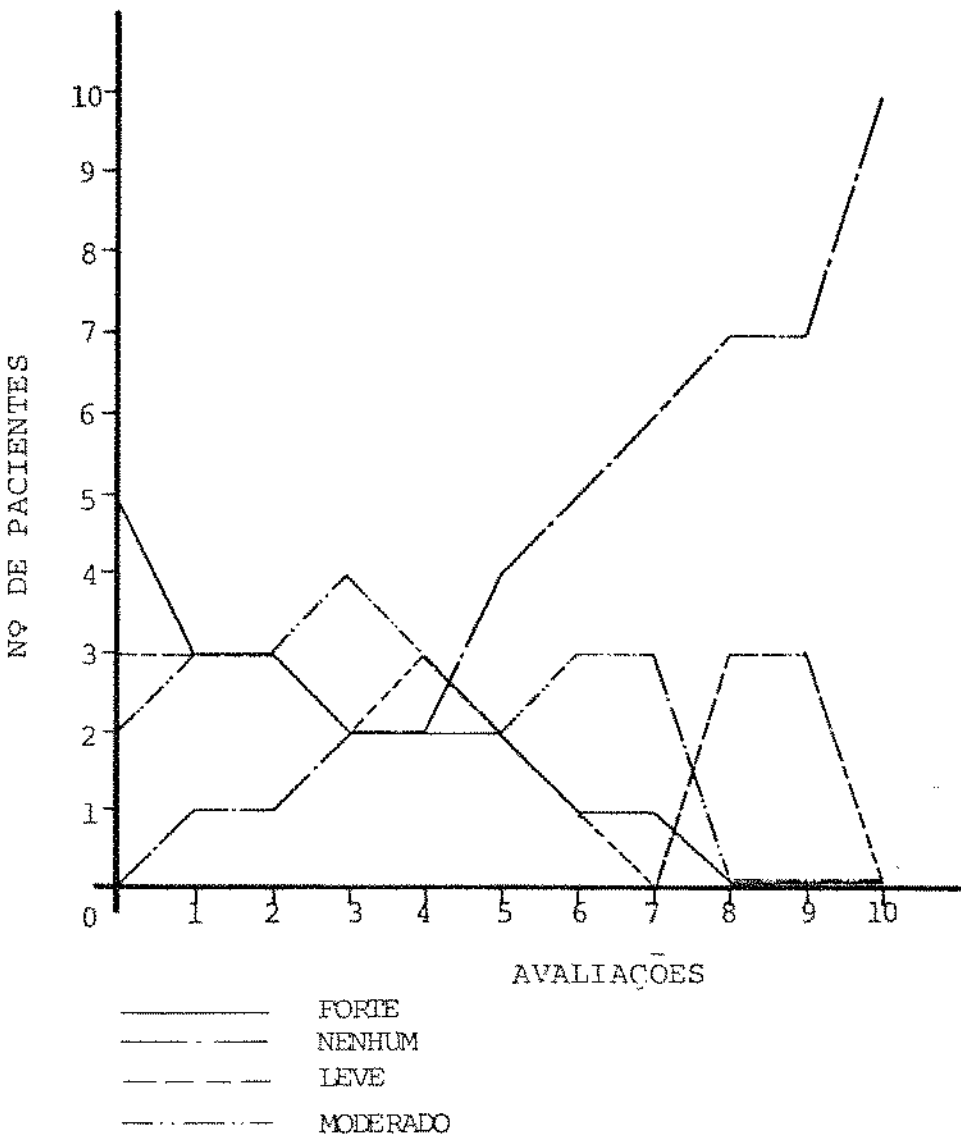


TABELA nº 10
EVOLUÇÃO DA ADENITE SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	4	1	5
1a.	0	4	1	5
2a.	3	2	3	2
3a.	5	2	3	0
4a.	5	3	2	0
5a.	6	4	0	0
6a.	7	3	0	0
7a.	9	1	0	0
8a.	10	0	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 10

EVOLUÇÃO DA ADENITE SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

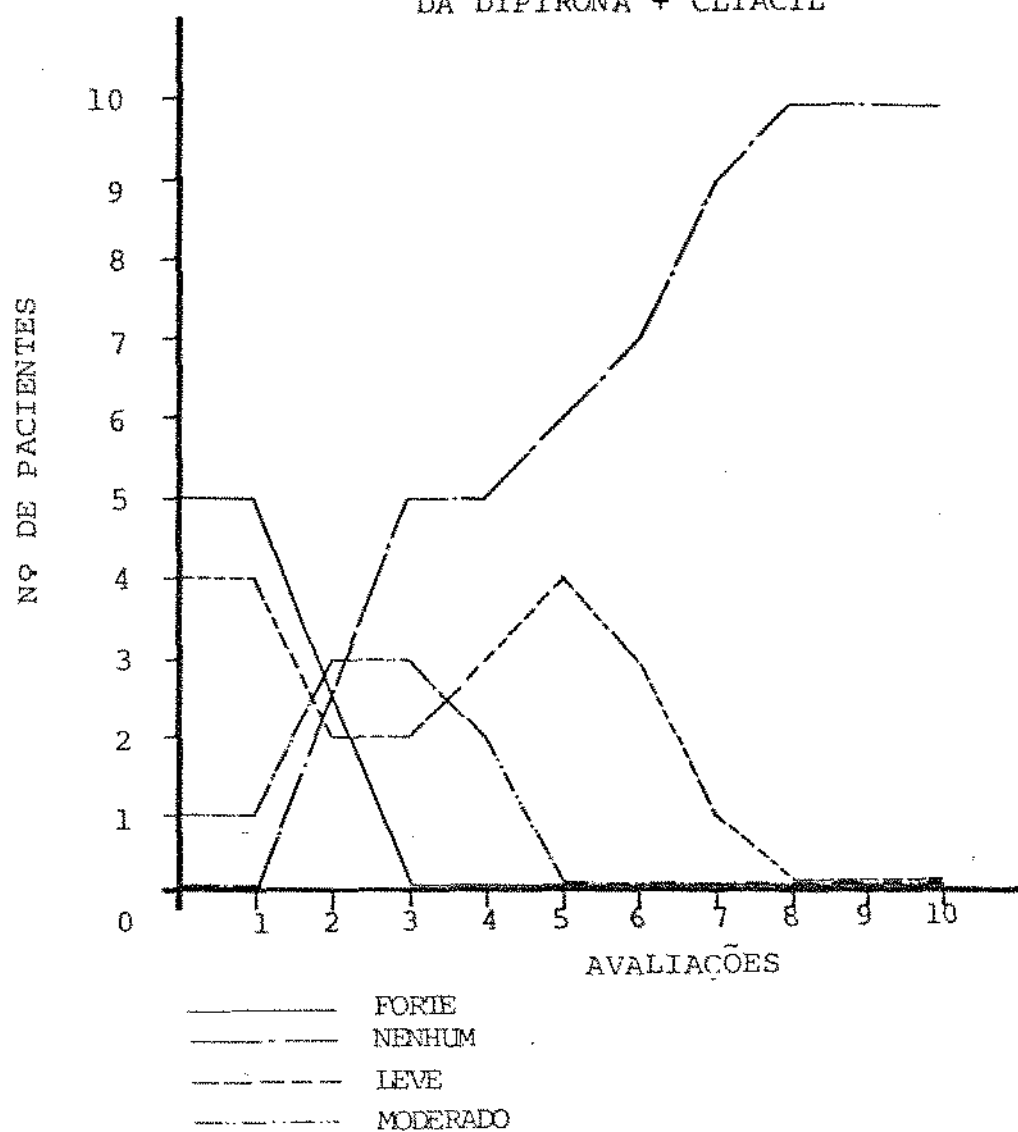


TABELA nº 11

EVOLUÇÃO DA CEFALÉIA SOB O EFEITO

DO A.A.S. + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	2	5	3
1a.	0	3	4	3
2a.	2	4	3	1
3a.	2	5	2	1
4a.	2	6	1	1
5a.	5	4	1	0
6a.	5	4	1	0
7a.	6	3	1	0
8a.	8	2	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 11

EVOLUÇÃO DA CEFALÉIA SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

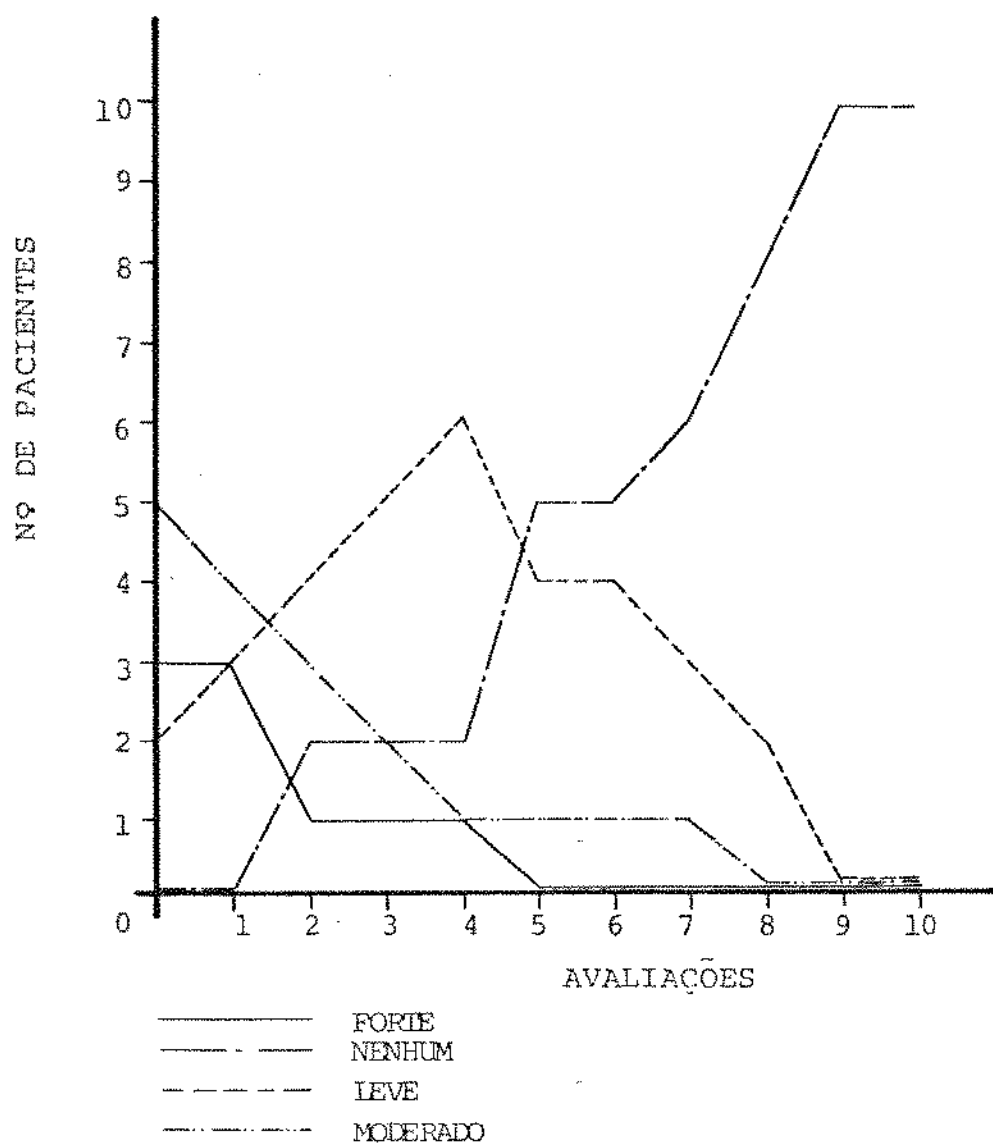


TABELA nº 12
EVOLUÇÃO DA CEFALÉIA SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	1	3	4	2
1a.	1	2	5	2
2a.	3	4	3	0
3a.	5	2	3	0
4a.	7	2	1	0
5a.	8	2	0	0
6a.	8	2	0	0
7a.	9	1	0	0
8a.	10	0	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 12
EVOLUÇÃO DA CEFALÉIA SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

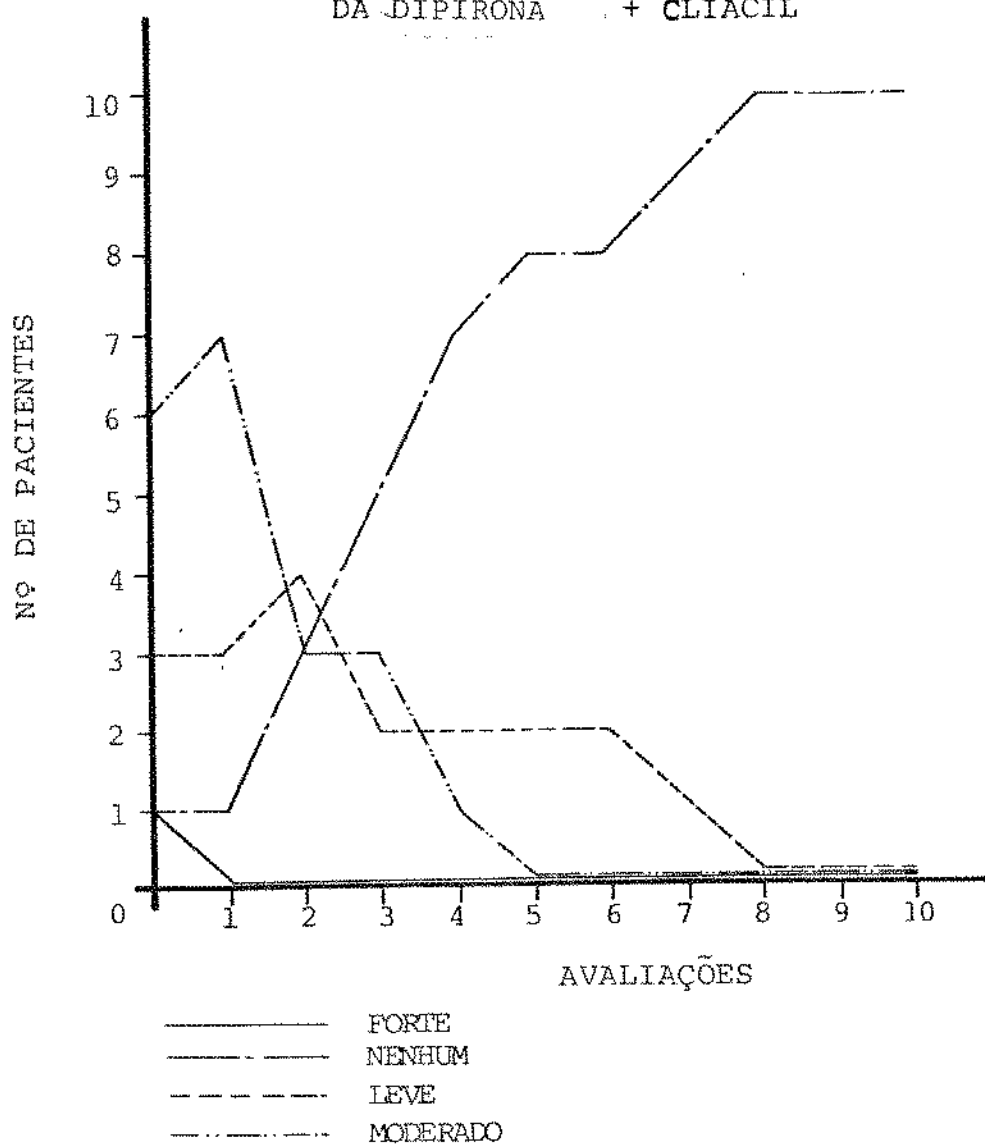


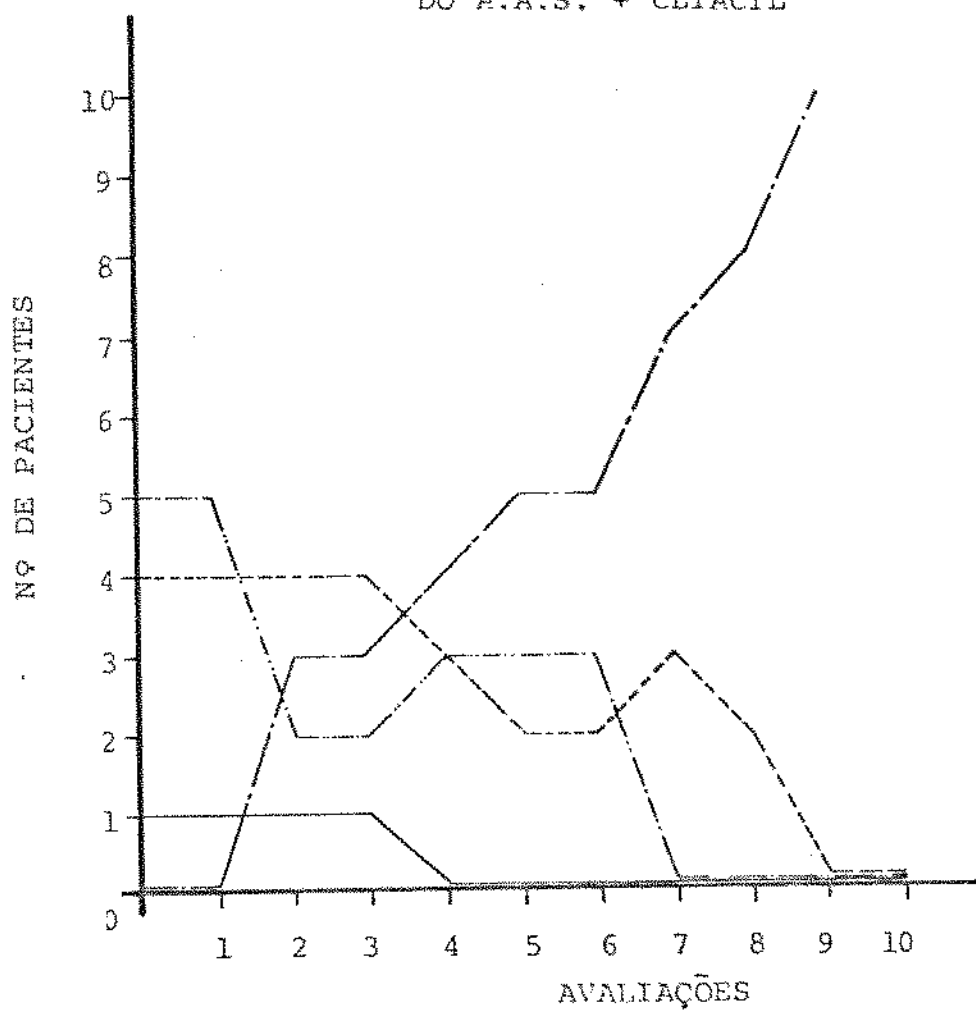
TABELA nº 13

EVOLUÇÃO DO MAL ESTAR GERAL SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	4	5	1
1a.	0	4	5	1
2a.	3	4	2	1
3a.	3	4	2	1
4a.	4	3	3	0
5a.	5	2	3	0
6a.	5	2	3	0
7a.	7	3	0	0
8a.	8	2	0	0
9a.	10	0	0	0
10a	10	0	0	0

GRÁFICO nº 13

EVOLUÇÃO DO MAL ESTAR GERAL SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL



FORTE
NENHUM
LEVE
MODERADO

TABELA nº 14

EVOLUÇÃO DO MAL ESTAR GERAL SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	1	5	2	2
1a.	1	5	2	2
2a.	3	5	2	0
3a.	6	2	2	0
4a.	6	3	1	0
5a.	7	3	0	0
6a.	7	3	0	0
7a.	8	2	0	0
8a.	10	0	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 14

EVOLUÇÃO DO MAL ESTAR GERAL SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

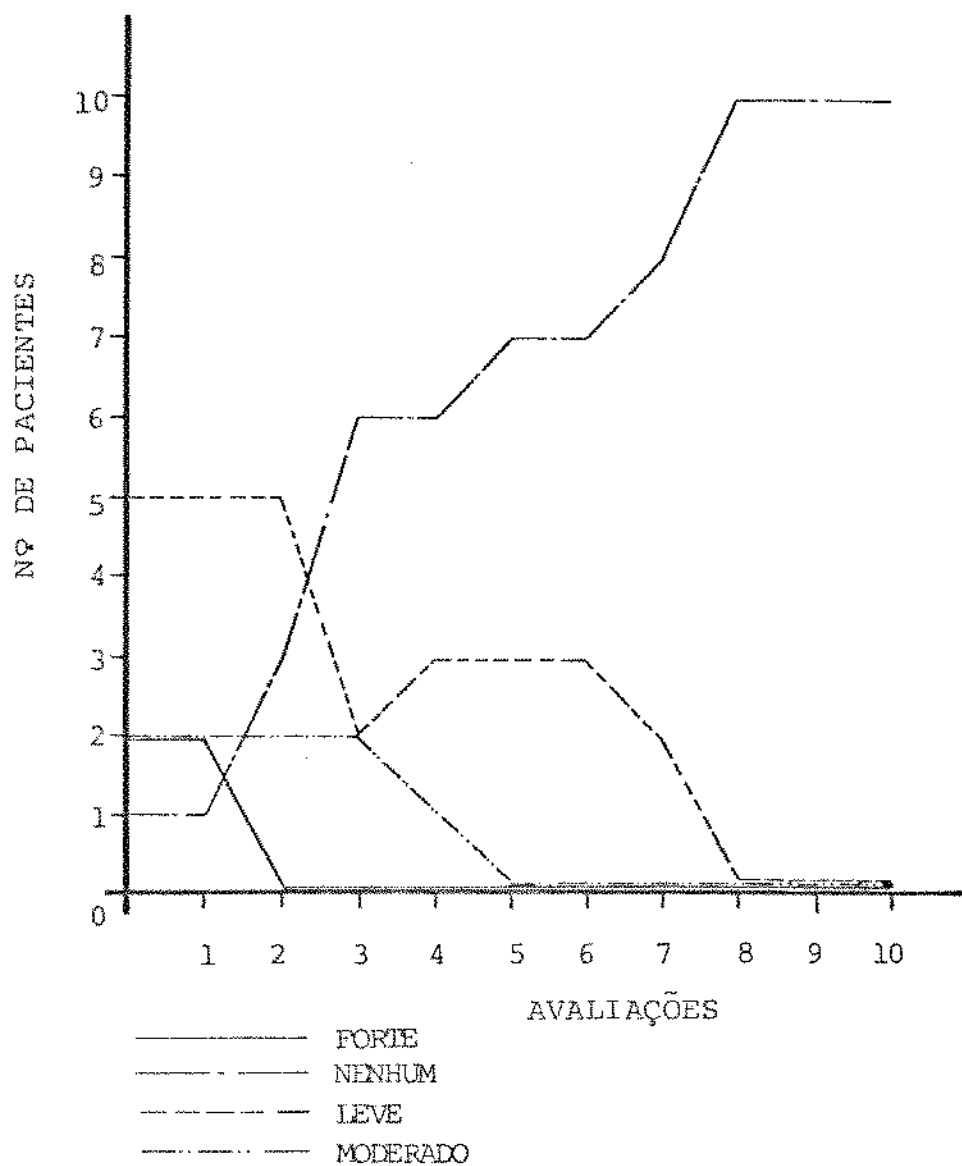


TABELA nº 15

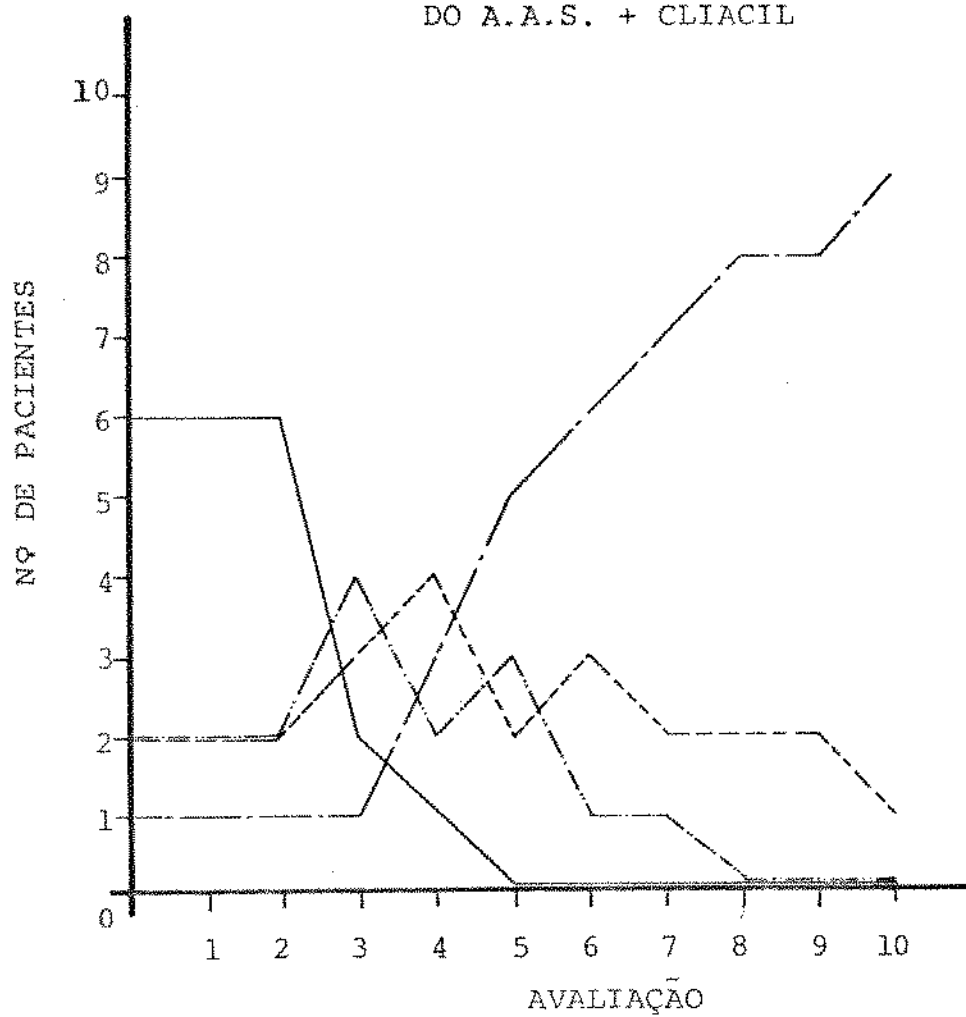
EVOLUÇÃO DA DOR DE GARGANTA SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	1	2	2	5
1a.	1	2	2	5
2a.	1	2	2	5
3a.	1	3	4	2
4a.	3	4	2	1
5a.	5	2	3	0
6a.	6	3	1	0
7a.	7	2	1	0
8a.	8	2	0	0
9a.	8	2	0	0
10a.	9	1	0	0

GRÁFICO nº 15

EVOLUÇÃO DA DOR DE GARGANTA SOB O EFEITO

DO A.A.S. + CLIACIL



————— FORTE
- - - - - NENHUM
..... LEVE
- . - . - MODERADO

TABELA nº 16

EVOLUÇÃO DA DOR DE GARGANTA SOB O EFEITO

DO DIPIRONA + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	3	2	5
1a.	0	3	2	5
2a.	1	2	3	4
3a.	2	3	4	1
4a.	3	4	3	0
5a.	5	3	2	0
6a.	6	4	0	0
7a.	8	2	0	0
8a.	9	1	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 16

EVOLUÇÃO DA DOR DE GARGANTA SOB O EFEITO
DO DIPIROMA + CLIACIL

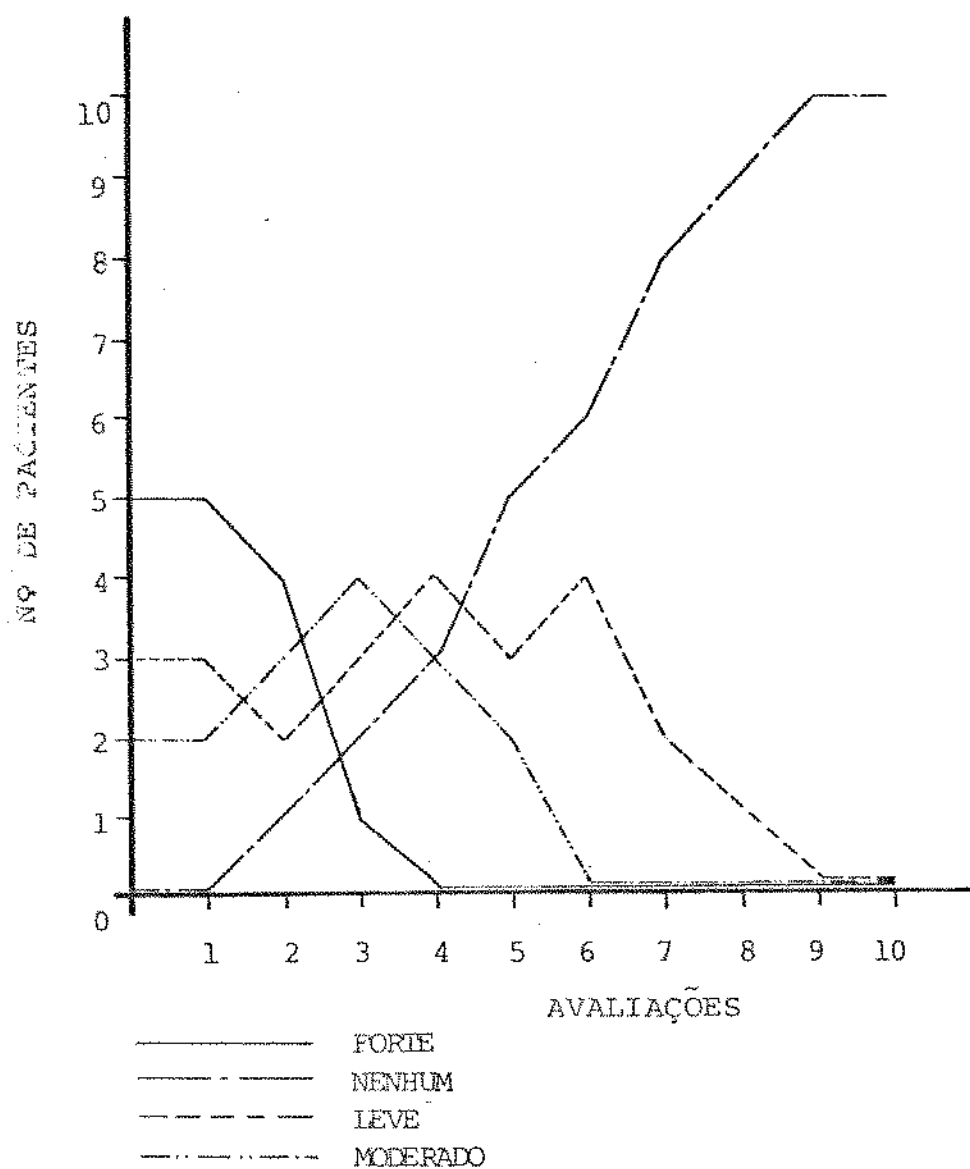


TABELA nº 17

EVOLUÇÃO DA HIPEREMIA DE OROFARINGE SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	0	4	6
1a.	0	0	4	6
2a.	0	1	3	6
3a.	0	1	3	6
4a.	1	2	3	4
5a.	1	2	3	4
6a.	3	2	4	1
7a.	3	2	4	1
8a.	6	1	3	0
9a.	7	3	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 17

EVOLUÇÃO DA HIPEREMIA DE OROFARINGE SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

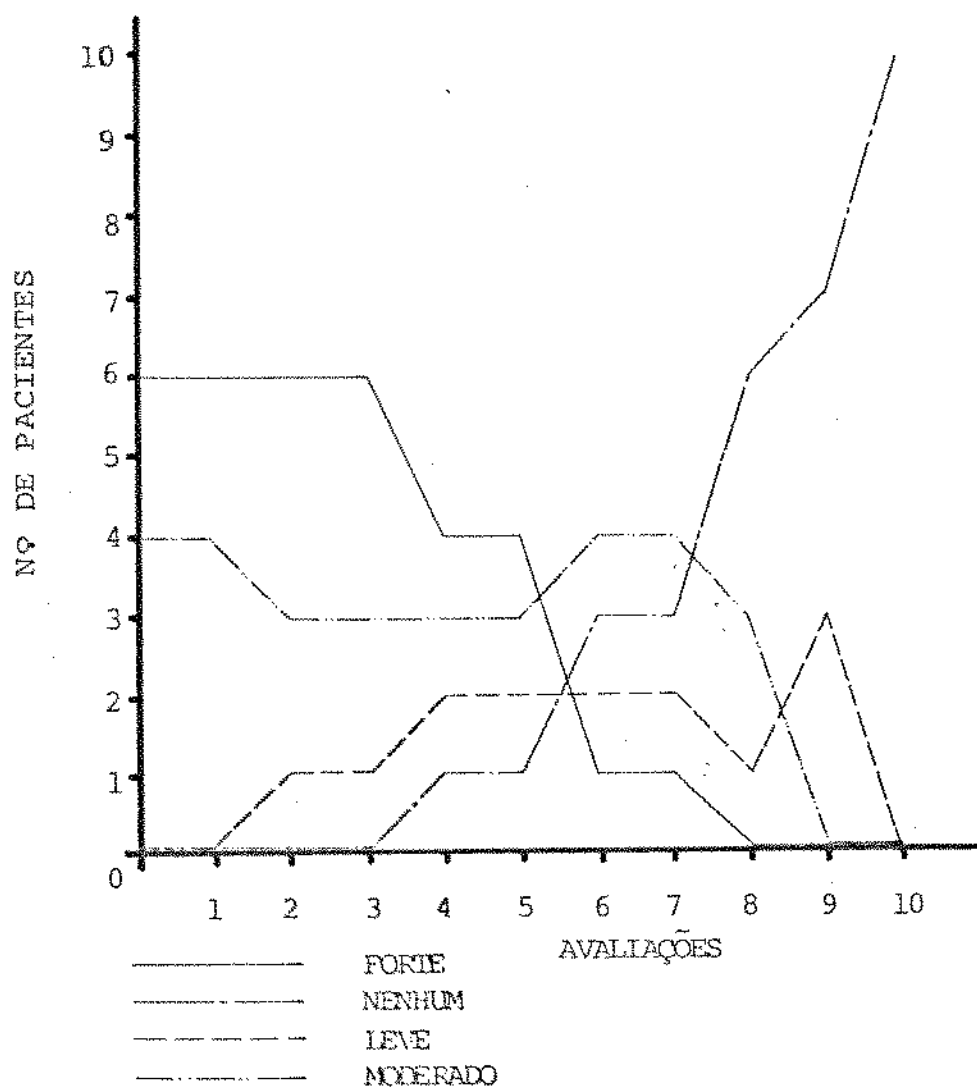


TABELA nº 18

EVOLUÇÃO DA HIPEREMIA DE OROFARINGE SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	1	4	5
1a.	0	1	4	5
2a.	3	4	3	0
3a.	4	3	3	0
4a.	5	4	1	0
5a.	6	3	1	0
6a.	7	2	1	0
7a.	8	2	0	0
8a.	10	0	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 18

EVOLUÇÃO DA HIPEREMIA DE OROFARINGE SOB O EFEITO
DA DAPIRONA + CLIACIL

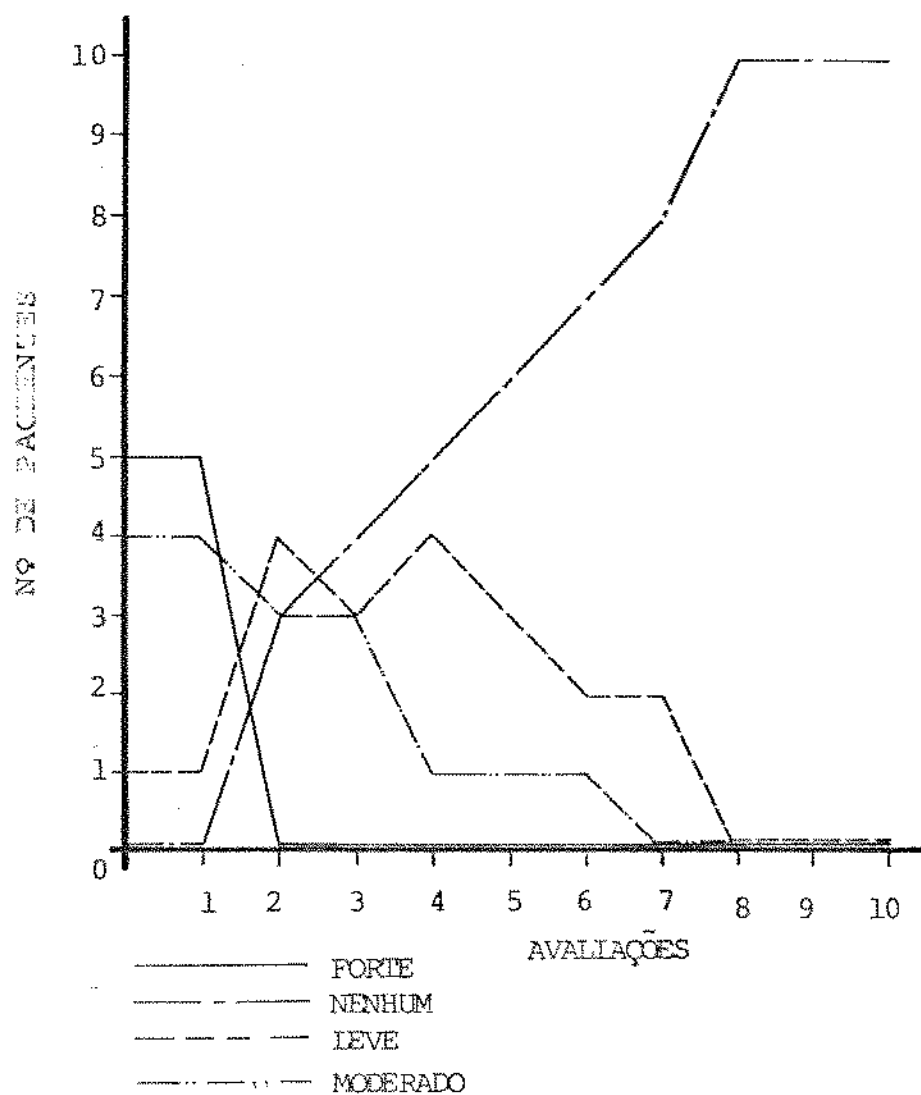


TABELA nº 19

EVOLUÇÃO DO EXUDATO DE FARINGE SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	2	3	5
1a.	0	2	3	5
2a.	0	2	3	5
3a.	1	3	3	3
4a.	2	3	2	3
5a.	2	3	4	1
6a.	2	4	4	0
7a.	3	3	4	0
8a.	4	4	2	0
9a.	7	3	0	0
10a.	9	1	0	0

GRÁFICO nº 19

EVOLUÇÃO DO EXUDATO DE FARINGE SOB O EFEITO
DO A.A.S. + CLIACIL

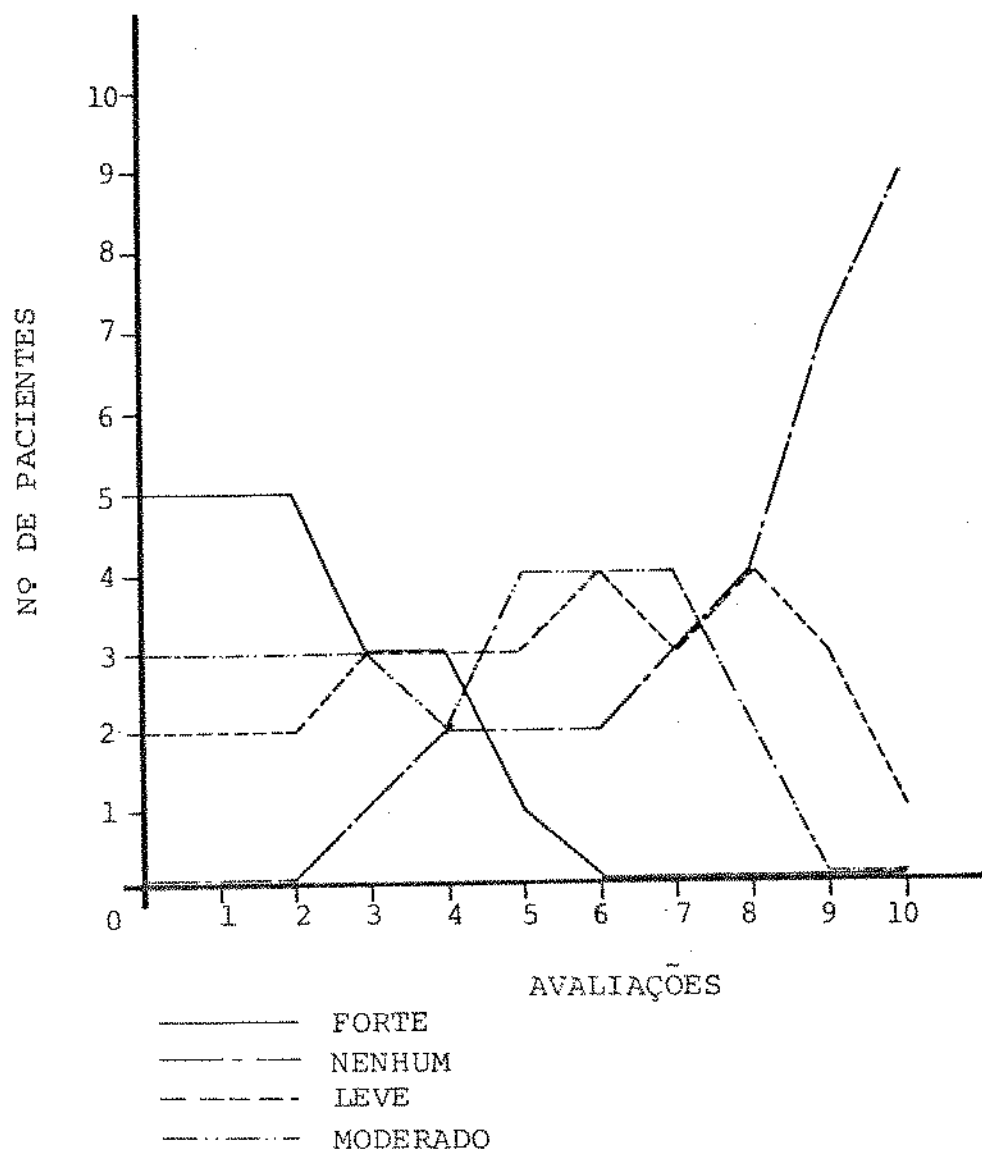


TABELA nº 20

EVOLUÇÃO DO EXUDATO DA FARINGE SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	0	1	4	5
1a.	0	1	4	5
2a.	3	2	4	1
3a.	4	3	2	1
4a.	5	3	2	0
5a.	6	2	2	0
6a.	8	2	0	0
7a.	10	0	0	0
8a.	10	0	0	0
9a.	10	0	0	0
10a.	10	0	0	0

GRÁFICO nº 20

EVOLUÇÃO DO EXUDATO DA FARINGE SOB O EFEITO
DA DIPIRONA + CLIACIL

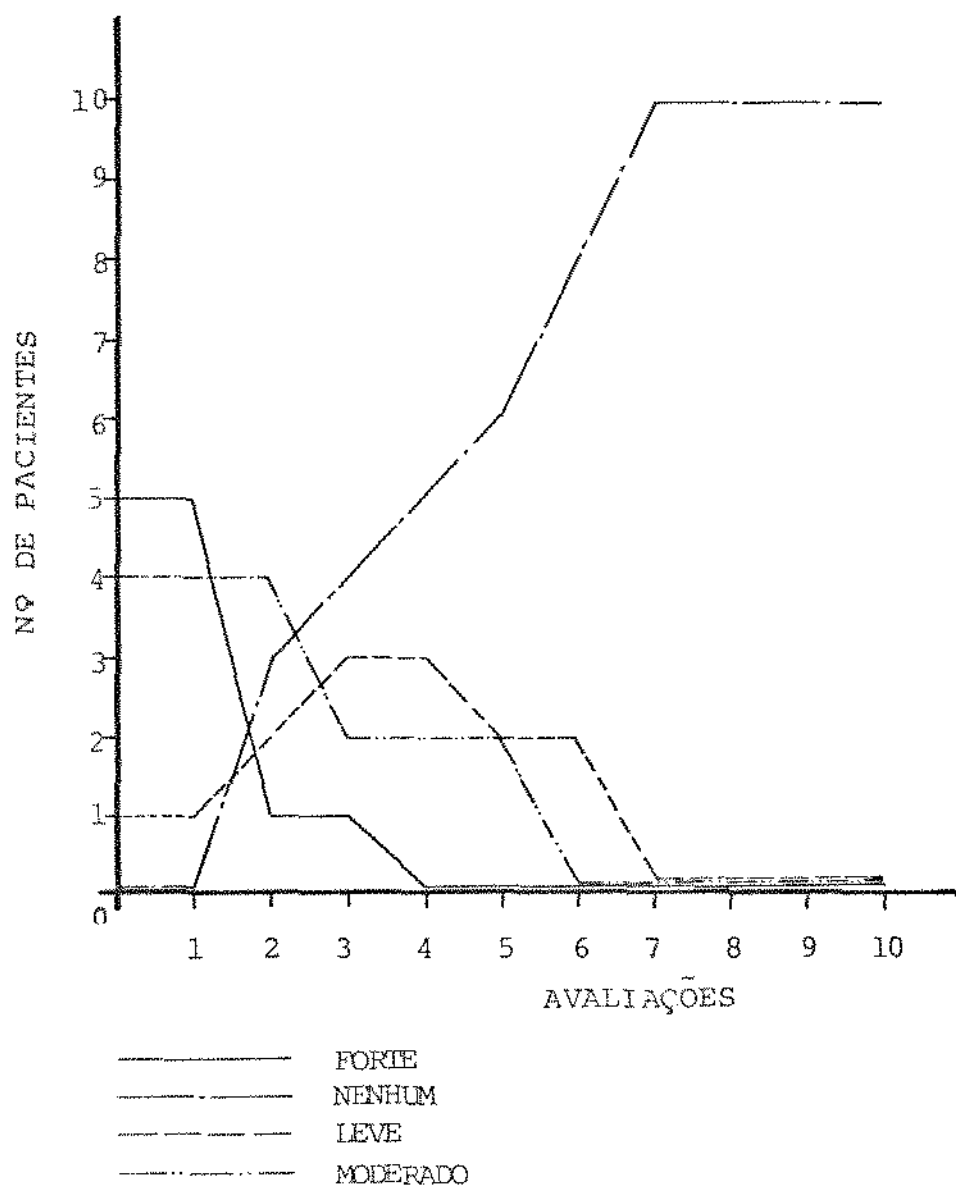


TABELA nº 21

QUADRO GERAL DE EVOLUÇÃO CLÍNICA

A.A.S. + cliacil

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	8	21	30	41
1a.	9	22	30	39
2a.	13	24	29	34
3a.	18	27	31	24
4a.	22	33	25	20
5a.	32	29	30	9
6a.	38	31	27	4
7a.	49	28	21	2
8a.	61	29	10	0
9a.	81	19	0	0
10a.	96	4	0	0

GRÁFICO nº 21

QUADRO GERAL DE EVOLUÇÃO CLÍNICA

A.A.S. + CLIACIL

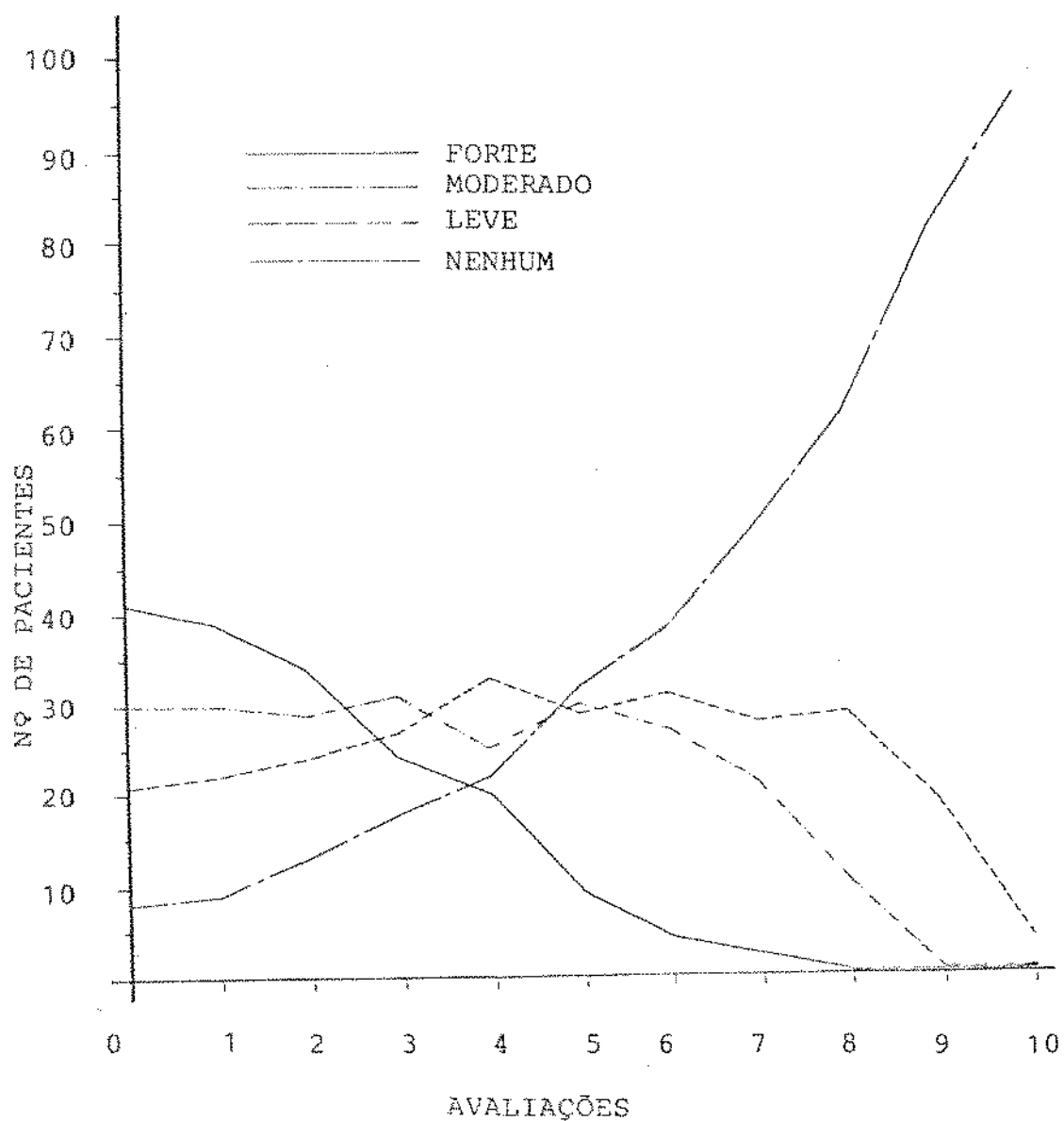


TABELA nº 22

QUADRO GERAL DE EVOLUÇÃO CLÍNICA

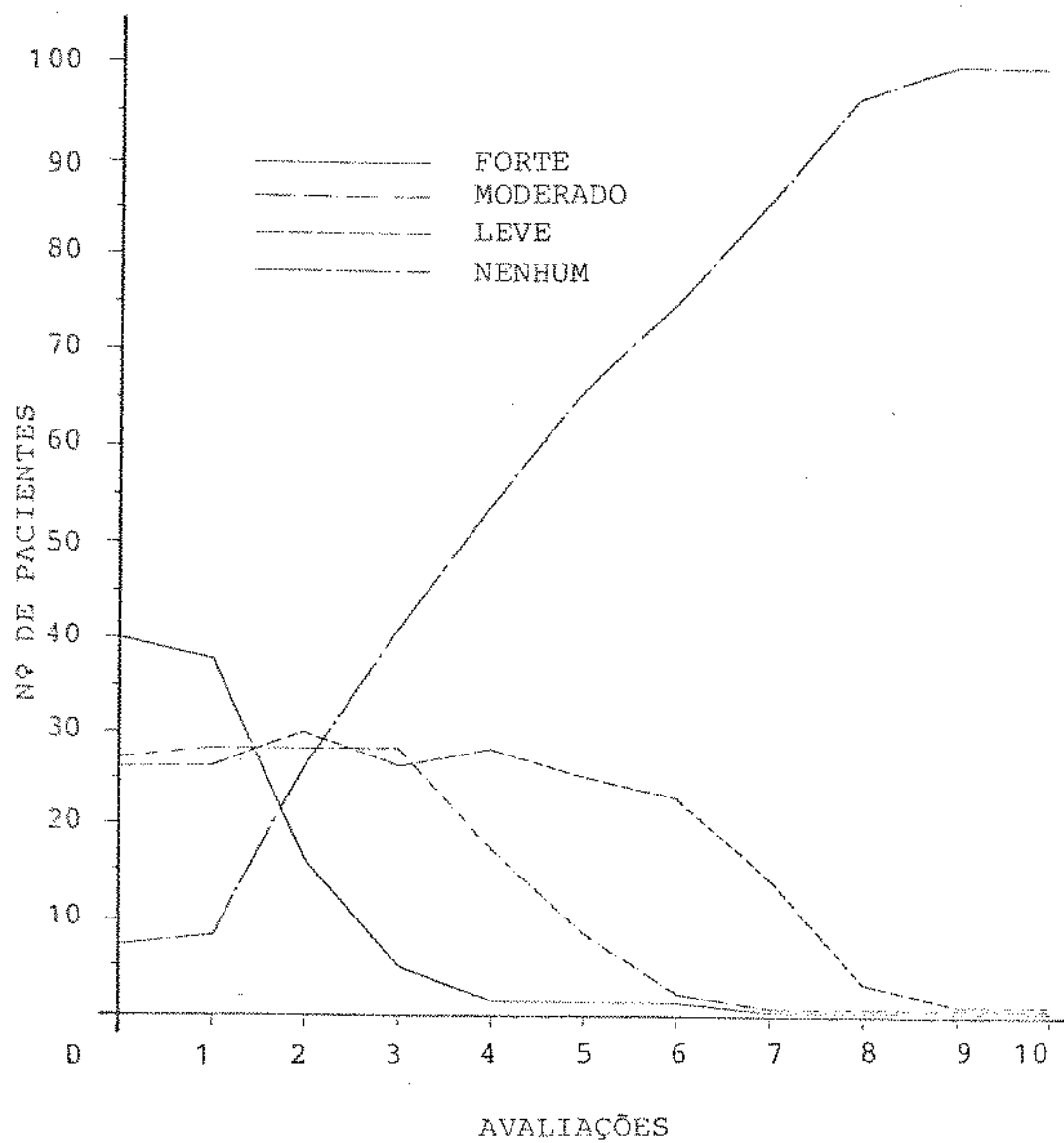
Dipirona + Cliacil

AVALIAÇÕES	NÚMERO DE PACIENTES			
	NENHUM	LEVE	MODERADO	FORTE
Inicial	7	26	27	40
1a.	8	26	28	38
2a.	26	30	28	16
3a.	41	26	28	5
4a.	54	28	17	1
5a.	66	25	8	1
6a.	75	23	2	1
7a.	86	14	0	0
8a.	97	3	0	0
9a.	100	0	0	0
10a.	100	0	0	0

GRÁFICO Nº 22

QUADRO GERAL DE EVOLUÇÃO CLÍNICA

Dipirona + Cliacil



CAPÍTULO 5

DISCUSSÃO

5 - DISCUSSÃO

Com os resultados obtidos no presente trabalho, pôde-se fazer a comprovação de resultados obtidos sobre o efeito do salicilato na respiração celular.

Dentre estes trabalhos podemos nos referir ao de CARLA MARIA DE CAMPOS MENDES (1983) que através de respirometria fez a dosagem do consumo de oxigênio trabalhando com tecido gengival humano na presença de ácido acetal salicílico, dipirona, antibiótico e *Streptococcus* sp.

Em todas as medições ficou comprovado que o tecido gengival humano consumiu pelo menos duas vezes mais oxigênio quando colocado em contato com o ácido acetilsalicílico do que quando em contato com dipirona.

Essa diferença ocorrem em todas as experiências, sendo mais acentuada à temperatura de 41°C, com apenas as drogas em contato com tecido gengival e quando adicionado o *Streptococcus* sp.

Em valores absolutos, o maior consumo de oxigênio ocorreu na presença de *Streptococcus* sp + ampicilina + ácido clorídrico + ácido salicílico, demonstrando que a acidificação do meio experimental aumenta esse consumo.

Com a dipirona os níveis de consumo de oxigênio foram bem mais baixos, o que evidencia que a mesma provoca menor consumo de oxigênio pelo tecido, pela menor interferência

no metabolismo tissular e pela menor alteração do pH. Por isso mesmo a ação dos antibióticos não sofre as mesmas limitações que em presença do ácido salicílico.

Está comprovado que, toda vez que há uma infecção, baixa o pH do sangue local, havendo uma acidificação maior. Essas condições locais irão interferir negativamente no metabolismo celular, com conseqüente prejuízo para a atividade dos antibióticos, já que a ação deles depende diretamente desse metabolismo.

Inúmeros pesquisadores demonstraram o mecanismo de desacoplação da cadeia respiratória pelo ácido acetilsalicílico. Doses terapêuticas completas de salicilato aumentam o consumo de oxigênio e a produção de CO_2 .

Este efeito do salicilato ocorre primariamente no músculo esquelético e resulta do não-acoplamento da fosforilação oxidativa.

A produção aumentada de CO_2 estimula a respiração. A ventilação alveolar aumentada equilibra a produção aumentada de CO_2 e assim a tensão de CO_2 no plasma PCO_2 não se modifica.

O aumento inicial na ventilação alveolar é caracterizado principalmente por um aumento na profundidade da respiração e apenas discretos aumentos na frequência, um padrão semelhante àquele produzido pela inalação de CO_2 e pelo exercício.

Conforme o salicilato ganha acesso a medula estimula diretamente o centro respiratório. Isto resulta em acen-

tuada hiperventilação, caracterizada por aumento na frequência. Durante a fase inicial da toxicidade do salicilato em cães, a ventilação alveolar e a frequência respiratória podem duplicar-se; durante a fase tardia da estimulação central, o volume-minuto respiratório está aumentado cerca de 10 vezes, e o PCO_2 pasmático e alveolar diminuem, este de até 16 mmHg, e surge alcalose respiratória.

Em nosso trabalho este efeito sobre a respiração celular, foi visível pela dificuldade de recuperação da área infectada. A evidência de melhora clínica nos casos tratados com ácido acetilsalicílico ocorreu sete dias de tratamento enquanto que os tratados com dipirona apresentaram uma melhora no quarto dia de tratamento.

Estes dados revelam que o ácido acetilsalicílico retirou energia da célula retardando o efeito antibiótico, isto acarretou outro fenômeno também evidente, onde a febre paralelamente cedeu após um período mais longo de tratamento com o salicilato.

A dificuldade de recuperação celular, manteve a ação das endotoxinas bacterianas estimulando a biosíntese e a liberação de neutrófilos e outras células de um pirogênio endógeno.

Uma vez liberado para dentro da circulação geral, o pirogênio endógeno aparentemente passa para o sistema nervoso central e estimula a liberação de prostaglandinas provenientes de locais distintos do cérebro.

Várias prostaglandinas são pirogênicas quando injetadas no terceiro ventrículo de gatos e coelhos conscientes; a PGE_2 está entre as mais potentes. Assim a produção ou sua presença na circulação geral pode produzir febre, FELDBERG e SAXENA (1973); MILTON e WENDLANDT (1971), FELDBERG e GUPTA (1973).

Quanto à ação do ácido 6-fenoxiacetilamino-penicilânico, foi ótima, sendo que 16 pacientes após os 10 dias de tratamento apresentaram-se assintomáticos, sendo que apenas 4 que foram tratados em associação com ácido acetilsalicílico tiveram seu quadro melhorado, sendo necessário um prolongamento de mais três dias de tratamento.

Outra observação importante a respeito da antibióticoterapia, foi que os casos que os microorganismos se apresentaram resistente a cultura "in vitro" não ofereceram resistência quando tratados "in vivo".

O ácido acetilsalicílico em relação aos tratados com dipirona apresentou maior índice de efeitos colaterais, principalmente aqueles referentes ao aparelho gastrointestinal.

A ingestão de salicilato pode resultar em desconforto epigástrico, náusea e vômito, e o mecanismo de produção é explicado como resultado da estimulação de locais que são acessíveis a partir do líquido cerebrospinal provavelmente na zona deflagadora dos quimiorreceptores medulares. No homem, a náusea e o vômito induzidos por via central aparecem geralmente a uma concentração plasmática de salicilato de cerca de 270 mg/ml, mas estes mesmos efeitos podem ocorrer a valores plasmáticos muito mais baixos, como resultado de irritação local do estômago.

CAPÍTULO 6

CONCLUSÃO

6 - CONCLUSÃO

Pelos resultados obtidos podemos concluir que em infecções fechadas a ação do ácido acetil salicílico retarda a recuperação tissular e dificulta a ação do antibiótico.

Os mesmos efeitos não são observados com a administração de dipirona e antibiótico, onde a recuperação se dá normalmente dentro do período esperado.

A ação antitérmica dos salicilatos, fica dificultada por ação dos pirogênicos que se mantêm no organismo por um período mais longo.

Outra conclusão importante é que o ácido fenoxi-acetilamino penicilâmico é eficiente no tratamento das amidalofaringites, com efeito "in vivo" mesmo em cepas resistentes "in vitro".

CAPÍTULO 7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDER, K.; KHREIS, A.; TRAUT, G. Das 'zusammenwirken von noramydopyrin methansulfonat mit cholin und acetylcholin. Arzneimittel-Forsch., 13:493, 1963.
- AMERICAN REVIEW DIPYRONE. Hoechst aktiengesellschaft. Frankfurt, 1977.
- AUER, A. Novalgin, ein neues antipyretikum und analgetikum. Dt. med. Wschr., 48:90-2, 1922.
- BEN-BASSAT, J.; PERETZ, E.; SULMAN, T.G. Analgesimetry and ranking of analgesic drugs by the receptacle. Archs int. Pharmacodyn., 122:434, 1951.
- BÜCK, J.; KAUNITZ, H.; POPPER, H. Zur wirkung von pyrazolonderivaten auf die gefäße. Arch. exp. Path. Pharmak., 179:170, 1935.
- BRETT, R. & THEISMANN, H. Medikamentoese besinflussung verschieden bedingter erytheme. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., 220:295-9, 1953.
- BRODY, T.M. Action of sodium salicylate and related compounds on tissue metabolism in vitro. J. Pharmac. exp. Ther., 117: 39, 1956.

- CABANAC, M. Temperature regulation. A. Rev. Physiol., 37:415-439, 1975.
- CHIERI, R.A. Tierexperimentelle untersuchungen auf spasmolytische und analgetische wirkungen von pramiverin, metamizol sowie einer kombination beider substanzen. Arzneimittel-Forsch., 26:696, 1976.
- CLARK, G.; MAGOUN, H.W.; RANSON, S.W. Hypothalamic regulation of body temperature. J. Neurophysiol., 2:61-80, 1939.
- COHEN, L.S. Clinical pharmacology of acetylsalicylic acid. Semin. Thromb. Hemostas., 2:146-75, 1976.
- COSTA, C.A. & HELFENSTEIN, J.E. Ensaio terapêutico com um novo produto para o tratamento de afecções inflamatório-infecciosas em O.R.L. Revta. bras. clín. terap., 3:113-6, 1974.
- DAFTARY, S.N. & MEHTA, A.C. A controlled comparison of dipyrone and paracetamol in post-episiotomy pain. Curr. med. Res. Opin., 6:614-8, 1980.
- DEMOLE, V. Etude expérimental du mēpiral. Praxis, 45:433, 1956.
- . Mesure de l'effet sedatif de la Novaminesulfone. Helv. physiol. pharmac. Acta, 16:C10, 1958.

DEWES, R. Auswertung antiphlogistischer substanzen mit hilfe des hyaluronidase-odams. Archs int. Pharmacodyn., 104:19 , 1955.

DOMENJOZ, R. Pharmakotherapeutische weiterentwicklung der antipyretica-analgetica. Arch. exp. Path. Phamark., 225:14, 1955.

FABER, H.R.; YIENGST, M.J., SHOCK, N.W. The effect of therapeutic doses of aspirin on the acid-base balance of the blood in normal adults. Am. J. med. Sci., 217:256-62, 1949.

FELDBERG, W. & GUPTA, K.P. Pyrogen fever and prostaglandin-like activity in cerebrospinal fluid. J. Physiol., 228:41-53 , 1973.

FERREIRA, S.H. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. Nature, 240:200-3, 1972.

———— & VANE, J.R. New aspects of the mode of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs. A Rev. Pharmac., 14:57, 1974.

————. Peripheral analgesia: mechanism of the analgesic action of aspirin-like drugs and opiate-antagonists. Br. J. clin. Pharmac., 10:2378-458, 1980.

- GERBERSHAGEN, H.V. Schmerztherapia mit einfachen analgetika.
Dt. med. Wschr., 105:28-32, 1980.
- GLANDER, G.W.; CHAFFEE, J.; GOODALE, F. Studies on the
antipyretic action of salicylates. Proc. Soc. exp. Biol.
Med., 126:205, 1967.
- GOMEZ-GIMENEZ, J. *et al.* Clinical efficacy of mild analgesics
in pain following gynaecological or dental surgery: report
on multicentre studies. Br. J. clin. Pharmac., 10:3558-88,
1980.
- GROSS, M. & GREENBERG, L.A. The salicylates: a critical
bibliographic review. New Haven, Hillhouse, 1948.
- HAMM, E.A. *et al.* Studies on the mode of action of non-
steroidal anti-inflammatory agents. In: RAMWELL, P.W. &
PHARRIS, B.B., eds. Prostaglandins in cellular biology.
New York, Plenum, 1972. p. 345-52.
- HANZLIK, P.J. Actions and uses of the salicylates and cinchophen
in medicine. Baltimore, Williams & Wilkins, 1927.
- BENDRICKS, C.H. *et al.* Efficacy and tolerance of intravenous
prostaglandina F_{2a} and E₂. As. J. Obstet. Gynec., 111:564-
-79, 1971.

- JESSOP, J.D.; VERNON-ROBERTS, B.; HARRIS, J. Effects of gold salts and prednisolone on inflammatory cells. Phagocytic activity of macrophages and polymorphs in inflammatory exudates studied by a skin-window technique in rheumatoid and control patients. Ang. rheum. Dis., 32:294-300, 1973.
- KALEY, G. & WEINER, R. Prostaglandin E_1 - as potential mediator of the inflammatory response. Ann. N.Y. Acad. Sci., 180:338-50, 1971.
- KOLL, W. & FLEISCHMANN, G. Messung der analgetischen wirksamkeit einiger antipyretica am hund. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol., 198:390, 1941.
- KRANE, S.M. Action of salicylates. New Engl. J. Med., 286:317, 1972.
- LABORATÓRIOS LEPETIT. Antibioticoterapia em Progresso. B.L.P., 1971.
- LECOMTE, J. Sur l'activité anti-anaphylactique des dérivés de la pyrazolone chez de lapin. Archs int. Pharmacodyn., 161:463, 1966.
- LEONARDS, J.R. & LEVY, G. Gastrointestinal blood loss during prolonged aspirin administration. New Engl. J. Med., 289:1020-2, 1973.

LIM, R.M. *et al.* Site of action of narcotic and nonnarcotic analgesics determined by blocking bradykinin-evoked visceral pain. Archs int. Pharmacodyn. Thér., 152:25-58, 1964.

LINDNER, E. Experimente zur beeinflussung der wirkung eines pyrazolon-derivates an glattemuskulären organen. Arzneimittel-Forsch., 6:124, 1956.

———. Report on the experimental results of Novalgin. Frankfurt, Hoechst A.C., 1976.

LITTER, M.; MORENO, A.R.; DONIN, L. Salicylamide: pharmacology fate and clinical use. J. Pharmac. exp. Ther., 101:119-24, 1951.

LUCKNER, H. & MAGUM, R. Eine methode zur quantitativen prüfung analgetischer wirkungen im tierversuch. Z. ges. exp. Med., 117:133, 1951.

MAUAD, R.J.; HANNUN, W.; MELLO, A.M.R. Avaliação da eficácia analgésica de dipirona sódica no pós-operatório de herniorrafias. Estudo duplo-cego comparativo. Revta. bras. clín. terap., 7:353-6, 1978.

MENDES, C.M.C. Ação do ácido salicílico e da dipirona na respiração de tecido gengival humano. Estudo "in vitro". Piracicaba, 1983. 40 p. [Tese (Mestrado) - FOP - UNICAMP].

MILLER, R.L.; INSEL, P.A.; MELMON, K.L. Inflammatory disorders.

In: MELMON, K.L. & MORRELLI, H.F., eds. Clinical pharmacology: basic principles in therapeutica. 2a. ed. New York, Macmillan, 1978. p. 657-708.

MIYAHARA, J.T. & KARLER, R. Effect of salicylate in oxidative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragments.

Biochem. J., 97:194-8, 1965.

MONCADA, S. & VANE, J.R. Mode of action of aspirin-like drugs.

Adv. internal Med., 24:1-22, 1979.

MORGAN, R.E. & WINGO, W.J. The oxygen consumption of gingival cravicular epithelium. Oral Surg., 22:257-60, 1966.

MUKKERJEE, S. & SOOD, S. A controlled evaluation of orally administered aspirin, dipyron and placebo in patients with post-operative pain. Curr. med. Res. Opin., 6:619-23, 1980.

PAIVA, L.J. *et al.* Estudo de 51 pacientes com a associação enzimático - antibiótica, com infecções otorrinolaringológicas. Revta. bras. clín. terap., 2:349-54, 1973.

PARULKAR, G.B. & PEREIRA, L.M.P. Management of pain after abdominal surgery: dipyron compared with pethidine.

Br. J. clin. Pharmac., 10:3518-48, 1980.

- PERSELLIN, R.H. & ZIFF, M. The effect of gold salt on lysosomal enzymes of the peritoneal macrophage. Arthritis Rheum., 9:57-65, 1966.
- PONTES, J.P.L. & FRAGA, H. Acidose salicílica. Resen. clin.-cient., 14:59-71, 1945.
- RANDALL, L.B. & SELITTO, J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Archs int. Pharmacodyn. Thér., 111:409-19, 1957.
- RISKALLA, P.E. Comparação do efeito analgésico de dipirona sódica (Novalgina) e cloridrato de d-propoxifeno, em estudo duplo-cego, em pacientes com dor pós-operatória. Revta. bras. Med., 35:383-6, 1978.
- RYDER, H.W.; WHAVER, M.; FERRIS JUNIOR, E.B. Salicylism accompanied by respiratory alkalosis and toxic encephalopathy. New Engl. J. Med., 232:617-21, 1945.
- SCHNEIDER, G. Einfluss von Novalgin und kolloidalem Eisen auf die "Üdembildung am isolierten Kaninchenohr. Arch. exp. Path. Pharmacol., 179:56, 1935.
- SAKATE, M. Analgesicos antipireticos. In: ZANINI, A.C. & OGA, S. Farmacologia aplicada. São Paulo, Atheneu, 1979. p. 255-64.

SCHREINER, G.E. The nephrotoxicity of analgesic abuse. Ann. intern. Med., 57:1047-52, 1962.

SICUTERI, F. & TESTI, A. Gli effetti di alcuni farmaci del gruppo pirazolinica (Piramidone, Novalgina, Butazolidina) sull'asma sperimentale istaminico della cavia. Policlinico, 60:379, 1953.

SINGER, R.B. The acid-bases disturbance in salicylate intoxication. Medicine, 33:1-13, 1954.

SMITH, M.J.A. Salicylates and metabolism. J. Pharm. Pharmac., 11:705-20, 1959.

SMITH, J.B. & WILLIS, A.L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature, 231: 235-7, 1971.

STAM, J. Preliminary clinical study with Amoxylilin (BRL 2333) in complicated lower respiratory tract infections. Chemotherapy, 18:23-7, 1973.

THEOBALD, W. Vergleichende untersuchungen anti-inflammatorischer wirkstoffe am formalinoedem. Archs int. Pharmacodyn., 103: 17, 155.

THER, L. Ricerche sull' assorbimento rettale della Novalgina nel coniglio. Farmaco, 24:725, 1969.

- TOMLINSON, R.V. *et al.* Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy: support for the current theory on mode of action of aspirin-like drugs. Biochem. biophys. Res. Commun., 46:552-9, 1972.
- UNGAR, G.; DAMGAARD, E.; HUMMEL, F.P. Action of salicylates and related drugs on inflammation. Am. J. Physiol., 171:545, 1952.
- VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature, 231: 232-5, 1971.
- VON EULER, C. Physiology and pharmacology of temperature regulation. Pharmac. Rev., 13:361-98, 1961.
- WAGNER - JAUREGG, Th.; JAHN, U. BÜCH, O. Die antiphlogistische prüfung bekannter antirheumatica am rattenpfoten-kaolinödem. Arzneimittel-Forsch., 12:1160, 1962.
- WILHELM, G. & DOMENJOZ, R. Die beeinflussung des hühnereiweiss-cedems an der rattenpfote durch pyrazole sowie cortison und ACTH. Arzneimittel-Forsch., 1:151, 1951
- & ————. Vergleichende untersuchungen über die wirkung von pyrazolon und antihistaminen bei verschiedenen arten der experimentellen entzündung. Archs int. Pharmacodyn., 85:129, 1951.

WOLFE, J.A. *et al.* Gastritis, duodenitis, and bleeding duodenal ulcer following mefenamic acid therapy. Archs intern. Med., 136:923-5, 1976.

ZICHA, L. *et al.* Untersuchungen über antagonistische effekts verschiedenar antiphlogistica sowie muskelrelaxantien gegen histamin und serotonin. Arzneimittel-Forsch., 11: 598, 1961.