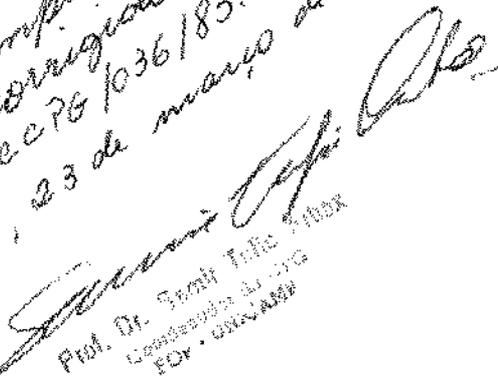


Este exemplar foi alter-
amente corrigido conforme
resolução CC 78/036/83.
Circulada, 23 de março de 1988.


Prof. Dr. Severino Teffi
Coordenador do CPG
EDF - UNICAMP

THOMAZ WASSALL

Cirurgião-Dentista

**ESTUDO CLÍNICO COMPARATIVO EM DUPLO-CEGO, ENTRE
OS ANTIINFLAMATÓRIOS PAPAÍNA E A. A. S. EM
CIRURGIA BUCAL**

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da
UNICAMP, para obtenção do grau
de Mestre em Odontologia na
área de Farmacologia.

PIRACICABA
1987

U N I C A M P
BIBLIOTECA CENTRAL

DEDICATÓRIAS

A meu pai, meu mestre e iluminador dos meus caminhos;

A minha mãe, pelas lições de amor e determinação à luta;

A minha esposa, pelo amor, companheirismo e dedicação, que tornam a minha caminhada mais amena e segura;

Aos meus filhos Thomaz, Leticia e Giuliano, pedaços da minha felicidade;

A vocês dedico este meu singelo trabalho, por tudo que me fizeram alcançar.

Ao Prof. Dr. **Samir Tufic Arbex**,

minha eterna gratidão pela amizade e orientação
que brindou-me durante todo o curso, bem como à
abertura dos horizontes científicos, que resultou
no desenvolvimento desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Ao Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, Prof. Dr. Paulo Renato Costa Souza, pelo alto nível de ensino e pesquisa da instituição que dirige.

Ao Prof. Dr. Simonides Consani, Digníssimo Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Unicamp, pela direção segura que presta para esta casa do saber, que enriquece a odontologia brasileira.

Ao Prof. Thales Rocha de Mattos Filho, Coordenador do Curso de Farmacologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela atenção que sempre me dispensou em todos os momentos do curso.

Aos professores do Curso de Farmacologia, Prof. Dr. Amado Leonísio de Azevedo, Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade, Prof. Dr. João Leonel José, Prof. Dr. José Ranali e Prof.^a Dr.^a Maria de Lourdes Garboggini da Gama, pelos ensinamentos ministrados.

À Prof.^a Dr.^a Sonia Vieira, pelo auxílio prestado durante a elaboração da estatística do presente estudo.

Ao Cel. PM Luis Carlos de Pontes Fabbri, meu ex-comandante, a quem devo a compreensão e ajuda para que realizasse este curso de pós-graduação.

Aos laboratórios farmacêuticos: Aché, The Sidney Ross e Bristol, que gentilmente doaram as drogas para execução do ensaio.

Aos meus pacientes, que contribuíram para o sucesso da execução deste experimento.

Ao CNPq, pela bolsa de estudos concedida.

A todos aqueles que contribuíram anonimamente para o meu sucesso.

SUMÁRIO

	página
I. INTRODUÇÃO	1
II. REVISTA DA LITERATURA	15
III. PROPOSIÇÃO	28
IV. MATERIAIS E MÉTODOS	29
V. RESULTADOS	44
VI. ANÁLISE ESTATÍSTICA	60
VII. DISCUSSÃO	64
VIII. CONCLUSÕES	72
IX. RESUMO	73
X. ABSTRACT	74
XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
XII. APÊNDICE	86

I. INTRODUÇÃO

As intervenções cirúrgicas na cavidade bucal apresentam uma reação inflamatória, incômoda ao paciente e indesejável ao cirurgião, por isto, tem sido objeto de uma busca constante dos pesquisadores, a minimização do edema, do trismo e da dor pós-operatória.

A mucosa bucal é dotada de rica vascularização, proporcionada por muitos vasos capilares; tal configuração anatômica favorece a formação de edema e a disseminação de microorganismos, se bem que há também um favorecimento da resposta auto-imune. Além do edema, são sempre preponderantes as algias pós-operatórias, devido ao grande número de receptores nociceptivos, tanto na mucosa bucal, quanto nos elementos dentários, e tecidos periodontais (SAPELLI et alii, 1974).

Imediatamente após a agressão cirúrgica, inicia-se uma resposta fisiológica, na qual inclui-se principalmente a reação ao trauma sofrido. A vasodilatação, pela liberação histamínica, é que vai permitir a invasão da área injuriada pelo plasma sanguíneo e de mucopolissacarídeos parcialmente despolimerizados, que vão permanecer no exudato fluido, por suas propriedades osmóticas (METRO e HORTON, 1965).

A hiperemia provoca o edema da região afetada e, em consequência, há obstrução da drenagem linfática, retardando o processo de reparação, concorrendo assim para um intenso desconforto do paciente, que sofrerá um mal estar físico e psicológico,

com os seguintes sinais: prostração, inapetência, dificuldade de deglutição e mastigação, sialorréia, desfiguração, etc. Quando o edema é excessivo, o metabolismo tissular é seriamente diminuído, aumentando-se a possibilidade de isquemia, hipertrofia, formação de quelóides, septidez local e disseminação focal por via hematogênica (THOREK e PANDIT, 1964).

Um agente que consiga reduzir substancialmente o edema ou abolí-lo, sem retardar as reações regenerativas, é perseguido pelo mundo científico há muito tempo.

No estudo que se fizer de qualquer substância, deve-se considerar os diversos fatores que participam do complexo ciclo de alterações desencadeadas na resposta inflamatória, ou sejam: a vasodilatação dos capilares, a congestão e a diapedese, propiciadoras da infiltração tecidual de leucócitos e proteínas plasmáticas. Em decorrência da transudação e aumento da atividade mesenquimal, desenvolver-se-á uma cadeia de fenômenos interligados, como: fagocitose, pelos macrófagos; formação de anticorpos pelos linfócitos e plasmócitos; proliferação de mastócitos e histiócitos; formação de proteínas fibrosas como colágeno e elastina; mucopolissacarídeos; aumento da permeabilidade das membranas das organelas citoplasmáticas, ainda havendo liberação de enzimas pelos lisossomos e de energia pelas mitocôndrias (ATP). São formados ainda, mediadores químicos de elevada importância, como a histamina, a heparina, a serotonina, as cininas e as prostaglandinas, especialmente as do grupo E e F₂α, além de intensa movimentação de água e cá-tions.

Toda inflamação é reacional, enquadrando-se

no conceito genérico de ROPA (reação orgânica pós-agressiva).

A fase alcalina da inflamação é exudativa, e a ácida, proliferativa (CORBETT, 1973).

Substâncias que despertam hoje grande interesse e importância nos processos inflamatórios, são as prostaglandinas E₂ e F₂ α , que aumentam a permeabilidade capilar (THOMAZ e WEST, 1974) e liberam catecolaminas, modulando a neurotransmissão adrenérgica (ZIMMERMAN et alii, 1973); os seus antagonistas como antiinflamatórios, são os salicilatos e a indometacina, que atuam bloqueando a sua biossíntese (FLOWER et alii, 1972), através da inibição da prostaglandina-sintetase, provavelmente por competição com o ácido araquidônico (VANE, 1971).

A inflamação consiste em um conjunto de alterações clínicas, anátomo-patológicas e histopatológicas, que se apresentam com os mais variados aspectos de um caso a outro, ou num mesmo caso. O termo inflamação deriva do latim *inflammatio*, que significa "por em fogo". Era um quadro mórbido conhecido pelos médicos da antiguidade, e foi consubstanciado pelo médico grego Claudius Galeno (131-201, DC), nos seus quatro sinais cardeais: rubor, tumor, calor e dor; somente mais tarde, o cirurgião John Hunter acrescentou o quinto sinal *functio laesa*, isto é, alteração de função (MAFFEI, 1968).

Um dos primeiros resultados da inflamação é o enclausuramento da área lesada, com relação aos outros tecidos; os espaços teciduais e os linfáticos da área inflamada, são bloqueados por coágulos de fibrinogênio, de modo

que os líquidos circulam lentamente através desses espaços. Portanto, o confinamento da área lesada retarda a disseminação de bactérias ou de produtos tóxicos.

A resposta inflamatória tem sido estudada como um todo, e em seus aspectos específicos, como na bioquímica dos autacóides, interferência enzimológica, e uso de drogas que a reduzem.

Muitos aspectos morfológicos da fisiopatologia tecidual foram desvendados por estudos microscópicos e, ao mesmo tempo, a avançada investigação no campo farmacêutico possibilitou o surgimento de medicamentos que por seus efeitos farmacológicos mostraram-se capazes de reduzir as manifestações clínicas da inflamação; tais medicamentos são conhecidos como antiinflamatórios.

Existe uma contínua demanda investigatória, especialmente por parte dos cirurgiões, no sentido de obterem-se novas drogas antiinflamatórias de eficácia comprovada, com a minimização de seus efeitos colaterais, como a intervenção metabólica e excretora, quase sempre com malefícios para a fisiologia natural e homeostasia do organismo humano.

Há de avaliar-se, também, a presença de substâncias autacóides nos processos inflamatórios, podendo exacerbar as respostas inflamatórias e, às vezes, até minimizá-las; portanto, existe grande dificuldade de avaliação clínica dos antiinflamatórios, pela infinidade de fatores físicos e bioquímicos envolvidos na inflamação.

Alguns autores qualificam a inflamação, frente ao tipo de resposta apresentada pelo hospedeiro normo-re

ativo ou não normo-reativo, como: a) reação inflamatória primária, como resposta a um trauma em um indivíduo normo-reativo; b) reação inflamatória secundária, dependendo de reações humorais e funcionais generalizadas, representando uma expressão particular de uma doença sistêmica (SILVESTRINI, 1966).

Cabe ao cirurgião analisar no período pré, trans e pós-operatório, os diversos fatores envolvidos no organismo do paciente e decorrentes do ato cirúrgico, e agir então profilaticamente ou terapêuticamente, controlando as inflamações primárias com uso de drogas, fármacos, meios físicos e até psicológicos. Na avulsão de terceiros molares retidos na mandíbula ocorre uma manipulação cirúrgica de tecidos moles e duros, expondo estes tecidos suscetíveis a uma septidez; a seqüela destes procedimentos cirúrgicos é variável, incluindo-se a dor, o edema e o trismo (CACI e GLUCK, 1976). A seqüela mais conhecida das cirurgias bucais, incluindo a remoção de dentes impactados e retidos, é o edema (METRO e HORTON, 1965) e este retarda o processo de reparação tecidual, e também é responsável pelo desconforto e desfiguração durante o período reparativo. É importante considerarmos que a manipulação delicada dos tecidos envolvidos, o emprego de técnicas consagradas, o tempo dispendido na cirurgia, uma correta hemostasia no decorrer do ato, e terminando com uma sutura perfeita da mucosa, serão fatores preponderantes na minimização do edema, opinião esta avaliada clinicamente por nós e corroborada por THOREK e PANDIT (1964). O edema age de forma direta, provocando tensões intersticiais passíveis de provocar deiscências de sutura, bem co-

mo, compressões vasculo-nervosas interferenciais na repara
ção tecidual e determinantes de dor. A perda funcional, bem
como a assimetria facial, interferem psicologicamente de
forma desfavorável, e no caso da primeira, podem ocorrer co
mo sua direta consequência, alterações do equilíbrio dietê-
tico do paciente. Apesar da existência de aspectos positi
vos do edema, tais como, modificar o pH baixo da área infla-
mada, e segundo MENKIN (1968), impedir a livre movimentação
microbiana, na cirurgia bucal temos um aspecto negativo e
decisivo, que é a impossibilidade de total assepsia do cam-
po operatório, sendo a contaminação da ferida cirúrgica ine
vitável por parte de agentes microorgânicos patogênicos e
saprófitas, e neste caso, o edema se constituirá num exce-
lente meio de cultura (GREGORI, 1974). Quanto à intensidade
e o tempo das reações inflamatórias agudas, as mesmas atin-
gem o máximo de intensidade nas primeiras 24 a 48 horas, de
clinando após as primeiras 48 horas, com declínio total a
pós 96 horas (ROSA, 1982), porém alguns relatos referem-se
em até 120 horas (METRO, 1965).

Os objetivos da terapêutica antiinflamatória
podem ser assim sistematizados: a) ação direta sobre o fa-
tor determinante da reação inflamatória, pelo uso de drogas
específicas e técnica cirúrgica apurada; b) terapêutica sin
tomática e redutora das respostas inflamatórias, através de
drogas e meios físicos.

As drogas antiinflamatórias são classifica-
das em:

- a) não esteróides e não enzimáticas;
- b) esteróides;

c) enzimáticas.

Integrante do primeiro grupo, é o ácido acetil-salicílico, o mais utilizado e conhecido internacionalmente, com acentuada atividade antiflogística, explicada, talvez, por ser capaz de reduzir a aptidão da substância fundamental do tecido conjuntivo de ligar-se à água e aos íons (OLIVEIRA e SILVA, 1978). A salicina, extraída das cascas do salgueiro e álamos, é usada há muito para tratar a septicemia, dor, gota e febre. O ácido salicílico foi sintetizado pela primeira vez em 1860, a partir do fenol, por Kolbe e Lautemann; e o ácido acetil-salicílico foi introduzido na medicina em 1899, por Dresser; este é conseguido pela acetilação do ácido salicílico (GOODMAN e GILMAN, 1965). Hoje, o A.A.S. é uma das drogas mais baratas e mais usadas no mundo, embora disponha de uma herança antiga e seja usado de forma casual, continua a ser o protótipo de droga não esteroidal antiinflamatória e antirreumática, e ainda serve de padrão com o qual os agentes mais novos são comparados (BEVAN et alii, 1979).

O ácido acetil-salicílico tem um espectro amplo de atividades farmacológicas, em concentrações terapêuticas (0,5-2,0 mM); os salicilatos desacoplam a fosforilação oxidativa na mitocôndria e, em concentrações mais altas, eles podem inibir a ativação das cininas, através da formação de enzimas, e antagonizar os seus efeitos periféricos, inibem a resposta da serotonina em animais e no homem, podem inibir a coagulação sanguínea pelo aumento do tempo de protrombina e diminuem a aderência das plaquetas. O ácido acetil-salicílico é um antagonista efetivo da enzima ci-

clo-oxigenase, a partir do ácido araquidônico. As prostaglandinas estão presentes ou são formadas na maioria, se não em todas as secreções e órgãos humanos, são encontradas nos exudatos inflamatórios; a injeção intradérmica de prostaglandina E₁ no homem, produz dilatação, calor e dor (BEVAN et alii, 1979). Doses muito altas estimulam a liberação de corticóides do córtex supra-renal. Ligam-se firmemente à albumina e também aos eritrócitos, podem deslocar outras drogas dos sítios de ligação da albumina, e sabe-se que aumentam os níveis de cumarina livre, acentuando, assim, seus efeitos anticoagulantes. O ácido acetil-salicílico é um analgésico eficaz nas dores de origem músculo-esquelética, é antipirético, antirreumático e uricosúrico. A sua absorção é rápida no estômago e intestino delgado, os níveis plasmáticos de salicilatos não são simples função da dose ingerida, pois muitas das principais vias de metabolismo da droga tornam-se saturadas com doses altas; assim, o tempo requerido para excretar metade de uma dose grande de salicilato é maior do que o necessário para excretar uma dose pequena, e ocorre uma tendência de elevação da concentração sanguínea com pequenos aumentos na dose.

A excreção é renal do salicilato não metabolizado, sendo aumentada com urina alcalina e diminuída com urina ácida.

Dentre os efeitos adversos da droga, podemos enumerar os seguintes: intolerância gástrica, sangue oculto nas fezes, reações alérgicas como asma, hipotensão e urticária, zumbidos e diminuição da atividade auditiva, sendo estes os primeiros sinais de toxicidade. A intoxicação por salicilato

cilatos é mais frequente em crianças, ocorrendo: hiperventilação, acidose severa, irritabilidade, psicoses, febre, coma e colápsio cardiovascular. O distúrbio característico do equilíbrio ácido-básico é explicado pelo aumento do consumo de oxigênio e a produção de CO₂ pelo desacoplamento da fosforilação oxidativa, resultando numa acidose respiratória.

A dose usual é de comprimidos de 300 mg e para terapia antiinflamatória intensiva, devem ser mantidas concentrações plasmáticas de 20-30 mg/100 ml (BEVAN et alii, 1979).

As drogas do terceiro grupo, as antiinflamatórias enzimáticas, nos últimos anos têm recebido por parte de vários autores, uma consideração especial quanto a sua aplicabilidade terapêutica para uma série de situações clínicas que requeiram o combate à inflamação. Uma das enzimas vegetais que têm sido estudadas, é a Papaína; teoricamente, as enzimas proteolíticas reduzem a inflamação, pela sua propriedade em despolimerizar a fibrina e o substrato de outras proteínas. As enzimas vegetais são virtualmente livres de um importante efeito adverso das enzimas animais, que é a sensibilização; entre outras vantagens temos: o extrato das enzimas vegetais permanece estável, mesmo sob condições de baixo pH, prevenindo-se uma possível inativação pela acidez do suco gástrico e aparentemente não se conhece um inibidor das enzimas existentes na corrente circulatória (SWEENEY, 1963).

Papaína é uma protease sulfidrílica, obtida do latex da *Carica papaya*, planta dicotiledônea, popularmente chamada de mamão. Foram mostradas suas propriedades em reduzir o edema; inflamação e dor associada, promovendo a

cicatrização. Estes resultados foram observados no tratamento de traumas, infecções, distúrbios respiratórios, e no trauma resultante de procedimentos cirúrgicos e obstétricos. Existem evidências de que a Papaína não provoca reações sistêmicas, efeitos colaterais, reações do antígeno e sensibilidade, alterações no tempo de protrombina, úlceras dos tecidos, que são associados ao uso de enzimas proteolíticas de origem animal.

O efeito terapêutico da Papaína ocorre aparentemente pela ação proteolítica e despolimerizante da fibrina depositada nas áreas inflamadas, e aumentando a permeabilidade celular, facilitando a drenagem dos líquidos, e resolução por debridamento tecidual (METRO e HORTON, 1965).

A Papaína é uma excelente droga para o tratamento do edema pós-operatório, resultante de procedimentos cirúrgicos bucais (WALTERS et alii, 1960). Entretanto, diversos autores relatam alterações no desenvolvimento do tecido cartilaginoso em animais (Mc CLUSKEY e THOMAS, 1958; ENGFELDT et alii, 1959; KVINNSLAND, 1975). A absorção é boa por todo o tubo gastrointestinal, porém sobre sua distribuição e excreção pouco se conhece, pelas dificuldades investigatórias para conseguir-se dosagem na urina e nas fezes.

O uso de enzimas animais ou vegetais como antiinflamatórios, obriga uma cobertura profilática antibiótica, devido aos efeitos terapêuticos das mesmas, pois facilitariam a disseminação de germes pela corrente sanguínea, causando uma bacteremia e mesmo liberando focos infecciosos encapsulados pela despolimerização capsular, além da facilitação da drenagem linfática e do aumento da permeabilidade

capilar. O antibiótico de primeira escolha para cobertura profilática em Odontologia, é a penicilina (MONTGOMERY, 1980). Porém, as penicilinas são as drogas mais comuns para apresentarem alergia, incluindo quase todos os tipos de reações imunológicas. De 2 a 8% dos pacientes, aos quais seja administrado um derivado de penicilina, apresentarão reação alérgica (STILWELL e TURCK, 1974; TURCK, 1976). Reações anafilactóides, com risco de vida, ocorrem em 0,02% dos pacientes tratados com derivados de penicilina, e 10% desses casos são fatais (RUDOLPH e PRICE, 1973). Com estes antecedentes, faz-se necessário uma ampla investigação anamnética pelo cirurgião, para a administração de uma penicilina.

As tetraciclinas são os agentes antibióticos de terceira ou quarta escolha em Odontologia, principalmente quando conhecemos a especificidade dos microorganismos que iremos combater. Porém, quando um antibiótico de amplo espectro se faz necessário, a tetraciclina é uma opção a considerar (MONTGOMERY, 1980). As tetraciclinas são antibióticos de largo espectro (THOMPSON, 1979; CORBETT, 1982). O seu mecanismo de ação é pela inibição da síntese proteica, podendo também romper a membrana da célula bacteriana, através da formação de complexos de metais bivalentes essenciais; são em geral bacteriostáticas, porém em condições excepcionais podem ser bactericidas. Em geral, as tetraciclinas, após administração oral, são absorvidas de forma incompleta e irregular, sendo que 30% são excretados na forma inalterada. A absorção sofre redução por alimentos sais de cálcio, magnésio, ferro e alumínio, e discretamente pelo leite, pois as tetraciclinas formam quelatos não absorvíveis

com os metais pesados; a adição de fosfato neutraliza de maneira parcial o efeito quelante do cálcio (BEVAN et alii, 1979). A distribuição é boa na maioria dos tecidos do organismo e fluidos, incluindo o leite, que pode conter até 50% da concentração encontrada no plasma. A filtração glomerular é a via principal de excreção. Como foi citado, a tetraciclina seria em infecções buco-dentais, menos eficaz pela ordem, que: as penicilinas, eritromicina, clindamicina e cefalosporina. O uso limitado das tetraciclinas é resultado do largo e indevido uso deste medicamento. Uma toxicidade séria pelas tetraciclinas é rara, apresentando um certo número de reações adversas, sendo a mais comum, distúrbios gastrointestinais, cujos sintomas incluem anorexia, náuseas, vômitos, ulcerações da boca, diarréia e irritação perianal; estes são os resultados das propriedades irritativas proporcionais à dose destas drogas.

Uma diarréia grave pode ser um sinal de superinfecção e um diagnóstico diferencial, neste caso, seria necessário. Há outros efeitos adversos, como um acrêscimo no tempo de coagulação do sangue; uma reação fotossensível que resulta em queimaduras pelo sol; em paciente portador de disfunção renal pode resultar em danos hepáticos graves e morte, sendo aumentado esse risco durante a gravidez. As tetraciclinas também se depositam sob a forma de um ortofosfato complexo nos ossos e dentes, durante o desenvolvimento, tendo como resultado manchas marrons e hipoplasia de esmalte e osso (KLINE et alii, 1964 e WEYMAN, 1965). Por estas razões, as tetraciclinas não podem ser administradas na gravidez a partir do terceiro mês, ou ao recém-nascido e bebê,

até os 12 meses de idade, causando danos ao esmalte dos dentes decíduos ou dano ao esmalte dos dentes permanentes se a exposição ao antibiótico ocorrer a partir do 6º mês de gestação até 8 a 10 anos de idade (BEVAN et alii, 1979). O uso de qualquer tetraciclina, excetuando-se a doxiciclina, é contra-indicado em pacientes portadores de disfunções renais adiantadas, já que piora o estado urêmico, resultado do acúmulo de quantidades tóxicas de antibiótico. As reações alérgicas são raras, mas foram relatados casos de reações imediatas graves, incluindo o choque anafilático após administração oral e parenteral (PUREY e TAN, 1969).

Sintomas orais de alergia compreendem queiloses, língua com coloração marrom e preta, e ulcerações da mucosa bucal.

A administração oral das tetraciclinas é mais segura do que a administração parenteral. O complexo fosfato-tetraciclina determina níveis altos de antibiótico no plasma; com uma só dose de 500 mg, via oral, conseguimos níveis máximos em 2 horas, com 1,88 mg/ml no plasma (SHIDLOWSKY et alii, 1958).

Nas intervenções bucais, cirúrgicas, como a avulsão de terceiros molares retidos, 90% de todos os pacientes requerem uma terapia analgésica (QUIDING et alii, 1984). O ácido mefenâmico é um agente analgésico existente no mercado desde 1964, sendo indicado para dores não muito severas. ao ponto de requererem o uso de analgésicos narcóticos. A denominação química do ácido mefenâmico é o N (2,3-xilil) ácido antranílico.

O ácido mefenâmico aparentemente além de ini

bir a síntese de prostaglandinas, inibe também a sua atividade (COLLIER e SWEATMAN, 1969; KOSS et alii, 1976). Assemelha-se aos compostos salicílicos quanto as suas propriedades analgésica, antipirética e antiinflamatória. É utilizado por via oral, na dose de 400 a 500 mg, e os seus efeitos colaterais são, geralmente, de pequena intensidade quando do uso de doses moderadas, porém mais propensos em administração prolongada, tais como irritação gástrica, diarreia, leucopenia transitória e erupções cutâneas, justificando suspensão do emprego. Casos de indução de enterites e colites foram relatados em uso prolongado, como 8 meses ou mais. Em pacientes com doenças renais provoca um agravamento com a instalação de uma nefrite intersticial (BAKER et alii, 1984).

As suas reações adversas potenciais fizeram com que a F.D.A. insistisse junto ao fabricante, para a edição de um aviso, estabelecendo que esta droga não deveria ser administrada por um período superior a 7 (sete) dias. A segurança desta droga não foi avaliada em crianças menores de 14 anos de idade e mulheres grávidas e, por isso, não deve ser usada sob nenhuma circunstância, em qualquer um destes grupos de pacientes (AMA Drug Evaluations, 1983).

II. REVISTA DA LITERATURA

. PAPAÍNA

MARTIN et alii (1957) compararam a papaína com outras enzimas antiinflamatórias como a tripsina e quimotripsina, que são enzimas animais, e concluíram que a papaína é menos efetiva que as duas outras. Segundo MILLER et alii (1959) as enzimas proteolíticas manifestam sua ação farmacodinâmica na barreira de fibrina oriunda da exudação plasmática, podendo haver como consequência uma disseminação sistêmica de microorganismos presentes num processo inflamatório contaminado, bem como promoverem pela sua ação fibrinolítica um retardo na reparação tecidual. Mc CLUSKEY e THOMAS (1958), em experiências efetuadas com coelhos *in vivo*, observaram alterações na matriz das cartilagens provocadas pela papaína.

INNERFIELD (1959) afirmou que a via oral pode ser perfeitamente usada para a administração de enzimas proteolíticas.

ENGFELDT et alii (1959) observaram que a papaína provocou alterações na cartilagem epifisial de cães jovens. A papaína apresentou uma seletividade pela cartilagem em crescimento de cães jovens, e nenhuma alteração em cães adultos. Em coelhos, a papaína causou necrose das fibras musculares, inclusive as cardíacas e diafragmáticas.

MERKOW e LALICH (1961), em experimento com ratos, constataram o fechamento prematuro da placa epifisária, com retardamento no crescimento longitudinal dos ossos

longos, rigidez da coluna vertebral e malformações torácicas. Estas malformações aparentemente decorrem da clivagem do condroitinsulfato da cartilagem, pois ocorre um aumento da eliminação urinária deste componente após a injeção de papaína.

SWEENEY (1963) afirmava que os extratos de origem vegetal estão virtualmente livres de provocarem sensibilizações, que sempre são associadas às enzimas de origem animal, como a tripsina e quimotripsina. Sobre o mecanismo de ação, os extratos de papaína são estáveis mesmo sob baixo pH, ficando prevenida a sua inativação pela acidez do meio estomacal. O seu mecanismo de ação não está bem definido, mas algumas evidências indicam que esta ativa os precursores da fibrinólise.

PANZONI (1964) realizou um estudo clínico em atletas que sofreram todo o tipo de traumas esqueléticos. Obteve bons resultados no tratamento pós-traumático em 87% dos atletas, resultados moderados em 10% e sem resposta à terapêutica em 3%. Afirmou que as enzimas proteolíticas, por atuarem na lise do retículo fibrinoso, promovem uma mais rápida normalização das sequelas inflamatórias.

YARINGTON e BESTLER (1964), em um estudo duplo-cego e placebo controlado, mostraram que os pacientes submetidos a amidalectomias e adenoidectomias, que tomaram papaína no pós-operatório, mostraram uma recuperação mais rápida em relação aos que tomaram placebo.

BOUTSELIS e SOLLARS (1964) administraram papaína por via oral em pacientes submetidas a episiotomia; a diminuição da dor do edema pós-operatório foi estatística-

mente significativa em relação às pacientes que tomaram placebo, neste ensaio duplo-cego e randomizado. Houve um incremento da cicatrização, boa resolução do edema com diminuição da dor; a medicação foi bem tolerada e não houve evidências de efeitos adversos.

THOREK e PANDIT (1964), num ensaio duplo-cego e método de controle por placebo, em que procuraram reduzir ao mínimo a influência da manipulação dos tecidos nas incisões abdominais, em laparotomias, obtiveram o seguinte resultado: o grupo controle apresentou 58% de pacientes com edema na região abdominal e o grupo tratado com papaína 10% de edema na região abdominal, com significativo resultado a favor da papaína.

METRO e HORTON (1965) afirmaram: há evidências que nos mostram que a papaína não provoca reações sistêmicas, efeitos adversos, reações de antígeno e sensibilidade, diferenças no tempo de protrombina e ulcerações nos tecidos, que são sempre associadas ao uso de enzimas proteolíticas de origem animal. Realizaram um estudo duplo - cego com papaína e placebo, em 25 pacientes que foram submetidos à avulsão de terceiros molares de ambos os lados da maxila e mandíbula, em que houve comparação dos tempos cirúrgicos e administração da droga por 5 dias, sendo obtido o seguinte resultado: a redução do edema foi marcante em 28% dos pacientes, moderada em 60% e mínima nos outros 12%. O medicamento foi bem tolerado, quanto a efeitos adversos um paciente apresentou náuseas e bradicardia, e outro apresentou vômito e erupções cutâneas.

MAGNES (1966) realizou um estudo duplo-cego

para determinar a efetividade da papaína no controle do edema, inflamação e dor resultantes de procedimentos cirúrgicos bucais. Conseguiu demonstrar que houve significativa efetividade em 75% dos pacientes, contra uma efetividade do placebo de apenas 4%. Comparando os sintomas pós-operatórios houve 83% de efetividade quanto ao edema e 33% em relação a dor. A redução da dor no caso foi indireta, pois foram usados analgésicos em todos os grupos; a papaína foi um coadjuvante.

DRENTH et alii (1968) elucidaram a molécula da papaína; esta apresenta uma cadeia polipeptídica de 211 resíduos, dobrada em duas partes, nitidamente separadas por uma fenda, com o sítio ativo localizado na superfície da fenda.

HOLT (1969) comparou vários pacientes com traumas adquiridos em atividades esportivas, que tomaram papaína, com pacientes de um grupo controle que sofreram o mesmo tipo de trauma dos anteriores. Através de uma observação clínica, no grupo que tomou a enzima houve uma resolução mais rápida e um retorno à atividade física mais precoce que os do grupo controle.

BAZERQUE et alii (1972) realizaram um estudo clínico duplo-cego em pacientes submetidos a diferentes intervenções cirúrgicas bucais; os pacientes foram divididos em quatro grupos, que receberam, respectivamente, no pós-operatório: papaína, oxifenbutazona, uma associação tripsina-quimotripsina e placebo. Foi avaliado no pós-operatório a presença de edema, trismo, dor e rubefação da pele no local. A papaína não mostrou diferenças em relação ao grupo

placebo.

A obtenção da papaína foi metodizada por BURKE et alii (1974). Esta é obtida por precipitação, utilizando-se cloreto de sódio, e pela cromatografia de afinidade do precipitado redissolvido.

Segundo SNIDER et alii (1974), a inalação de papaína em pequenas doses provoca enfisema em hamsters, coelhos e cachorros.

KVINNSLAND (1974) demonstrou que ratos em crescimento, submetidos a doses repetidas de papaína, apresentavam uma diminuição do crescimento crânio-facial e sobre zonas de crescimento epifisial, tudo por causa da ação da droga sobre o tecido cartilaginoso.

SCHRAMM et alii (1974) concluíram que a papaína induz uma diminuição do crescimento da base do crânio em ratos, e mais pronunciadamente nas fêmeas, talvez por causa das diferentes gradações de diferenciação no crescimento sincondral.

Segundo GREGORI (1975), em cirurgia oral as enzimas proteolíticas, por sua ação fibrinolítica, têm indicação quando passadas as primeiras 48 horas do trauma desenvolvido nas chamadas reações inflamatórias primárias; isto porque poderiam romper a barreira de fibrina defensiva local prematuramente, facilitando uma disseminação dos microorganismos presentes, levando o paciente a uma bacteremia. Logo quando administradas devem estar associadas a antibióticos e/ou quimioterápicos.

CACI e GLUCK (1976), num estudo clínico duplo-cego entre a papaína e a prednisolona, concluíram que

ambas as drogas são efetivas na redução das sequelas das ci rurgias bucais, tais como: trismo e dor; no controle do ede ma ambas não se mostraram significantes, embora a predniso lona pareça ser mais potente. Porém, a prednisolona usada rotineiramente pode produzir sérias complicações em alguns pacientes. GLICK e BRUBACKER (1976) afirmaram: as preparações comerciais da papaína são de três formas: 1. enzima ativa; 2. enzima inativa, ativável; 3. enzima inativa, não ativável.

GRAFF-RADFORD et alii (1980), em um estudo duplo-cego clínico entre papaína e placebo, documentado com a reprodução da mensuração objetiva do edema facial em duas dimensões, após as intervenções cirúrgicas, que foram a re moção de terceiros molares, concluíram que o grupo tratado com papaína apresentou um menor desconforto e mais rápida recuperação que o grupo controle. Quanto ao trismo e edema, decresceram até proporções confortáveis aos pacientes, após o terceiro dia da intervenção, isto no grupo que tomou a pa paína.

SINCLAIR-ARAUZ (1982) realizou estudo comparativo dos antiinflamatórios de origem vegetal (bromelina, escina e papaína), após cirurgias realizadas em ratos, e concluiu que o tempo de recuperação dos animais que tomaram escina e bromelina foi menor que o tempo de recuperação do grupo que tomou papaína.

SILVA (1984) estudou os efeitos colaterais que os antiinflamatórios enzimáticos de origem vegetal (escina, bromelina e papaína) possuem sobre a coluna vertebral de ratas, em diversas condições experimentais, e concluiu

que as três drogas causaram redução no crescimento das colunas vertebrais. Quanto à má formação da coluna, todos os subgrupos apresentaram leves deformações em relação ao grupo controle. O subgrupo da escina foi o que apresentou maior deformação.

BUSATO (1984) também estudou os efeitos colaterais dos antiinflamatórios enzimáticos, de origem vegetal, sobre o desenvolvimento crânio-facial de ratos. Encontrou uma redução significativa no comprimento total do crânio em ratas que tomaram papaína durante a prenhez. Quanto ao comprimento da face, largura do crânio e comprimento da base do crânio, não foi encontrada nenhuma diferença.

. ASPIRINA (A.A.S.)

VANE (1971) afirmava que a aspirina inibe a formação de prostaglandinas nos tecidos, por inibir diretamente uma ciclo-oxigenase do metabolismo intermediário das prostaglandinas.

SMITH e WILLIS (1971) mostraram que a aspirina reduzia a agregação plaquetária e a adesividade das plaquetas ao vidro, quando o sangue recebia citrato. Experimentos estes realizados *in vitro*.

VINEGAR et alii (1976) afirmavam: a analgesia provocada pela aspirina e acetaminofem é consequência da ação antiinflamatória destas drogas. A atividade antiinflamatória da aspirina é dose dependente, e esta atividade seria obtida em níveis que provocariam efeitos colaterais. Este

experimento foi realizado com ratos e utilizando-se modelos de inflamação com: carragenina, tripsina, kaolim e ácido acético.

SKJELBRED et alii (1977), num estudo duplo-cego cruzado entre o A.A.S. e paracetamol, concluíram que o A.A.S. prolongava o tempo de sangramento no pré-operatório, e quanto a sua ação anti-edematosa no pré - operatório não houve conclusão se esta ação é devida a um efeito direto da droga ou causada indiretamente pelas alterações hematológicas induzidas pela mesma. Sugeriram que o paracetamol é preferível ao A.A.S. em cirurgia bucal.

Segundo FIORE-DONNO (1979), existe uma ampla justificativa para o uso de agentes que inibem a mediação das prostaglandinas em cirurgia bucal, reduzindo-se a inflamação e a dor, do que o uso de um simples analgésico.

WINTER e POST (1983) afirmavam: as DAINES eufetivamente reduzem o edema na ricamente vascularizada mucosa bucal, resultando clinicamente numa significativa redução da dor, concorrendo para a diminuição dos espasmos e dor aguda da musculatura da cabeça e pescoço, após os procedimentos cirúrgicos da região. Os efeitos adversos no tratamento pós-operatório com oxaprozín e A.A.S. foram infrequentes e mínimos, comparando-se com o grupo placebo, e não podem ser relacionados com a terapia.

GREEN et alii (1983), num trabalho clínico duplo-cego randomizado e placebo controlado, para determinar o quanto a fibrinólise é aumentada quando os pacientes são tratados no pós-operatório com aspirina e diflunisal, chegaram à conclusão que a atividade fibrinolítica da aspirina não determina modificações nos parâmetros hemostáti-

cos, e o seu efeito sobre a fibrinólise é mínimo em indivíduos normais.

OYEKAN et alii (1984) mostraram que a combinação de A.A.S. com o diurético furosemida induzia a uma redução da natriurese em humanos.

ANDERSEN e GOTZSCHE (1984), em um estudo duplo-cego entre o naproxen e aspirina, no tratamento de contusões músculo-esqueléticas, não encontraram diferença significativa entre os dois agentes, porém ficou demonstrado que a implantação da terapêutica logo após a contusão é preponderante para o sucesso da mesma.

RANDALL e ANTON (1984), em experimento realizado com camundongos, notaram que a mortalidade e a malformação fetal induzidas pelo álcool, foram reduzidas pela administração de aspirina no 10º dia de gestação, o mecanismo de ação da aspirina no caso ainda precisa ser elucidado.

GAILLARD et alii (1984), numa avaliação qualitativa e quantitativa, encontraram uma correlação entre úlceras gástricas e gastrite erosiva com a administração de aspirina.

ASAD et alii (1984), numa avaliação clínica de pacientes com história de urticária, asma ou ambas, induzidas por aspirina, constataram que após ingestão da droga ocorria um aumento da concentração de prostaglandinas F2 alfa no plasma. Repetindo a medicação nos dias subsequentes alguns pacientes apresentaram tolerância à droga e outros desenvolveram uma broncodilatação, sugerindo, assim, que o responsável pela sensibilização é o mecanismo imunológico dos indivíduos.

SINDET-PEDERSEN et alii (1986), realizando um estudo clínico duplo-cego randomizado em pacientes que se submeteram à avulsão de terceiros molares retidos, e que receberam no pós-operatório A.A.S. e naproxen, entre outras conclusões disseram que o A.A.S. é a droga padrão para tratamento analgésico após uma cirurgia bucal e os efeitos adversos da mesma foram: dores estomacais, dispepsias, vômitos e tonturas. O naproxen apresentou maior efeito analgésico que o A.A.S.

. ÁCIDO MEFENÂMICO

CASS e FREDERIK (1963), em um estudo duplo-cego com pacientes portadores de dores crônicas, demonstraram que 250 mg de ácido mefenâmico são superiores no controle da dor do que 600 mg de aspirina.

VAIDYA et alii (1973), realizando um ensaio duplo-cego entre aspirina, ácido mefenâmico e placebo, em 75 pacientes com dor pós-operatória, não encontraram diferença significativa no controle da dor, entre as drogas e o placebo. Sugeriram que os resultados podiam ser decorrentes da grande resistência à dor do grupo étnico, no caso hindus.

ROWE et alii (1980), num ensaio clínico duplo-cego, demonstraram que o ácido mefenâmico é mais efetivo que o placebo ou aspirina no controle da dor após endo-donticoterapias.

Segundo ROWE et alii (1981), o ácido mefenâmico aparentemente inibe não somente a síntese das prosta-

glandinas, mas também a sua atividade. A droga é claramente mais efetiva que o placebo no controle da dor pós-cirúrgica e não foram relatados efeitos adversos pelos pacientes do grupo do ácido mefenâmico.

VALDEZ (1982), realizando experimento clínico duplo-cego entre zomepirac 100 mg, 50 mg, 25 mg, ácido mefenâmico 250 mg e placebo, em pacientes que sofreram cirurgias ortopédicas, encontrou superioridade no controle da dor do zomepirac 100 mg e diferenças não significantes entre as outras dosagens do mesmo e a outra droga, porém todas foram superiores ao placebo.

HALL e PETTY (1983) reportam dois casos nos quais os pacientes apresentaram colite e enterite causadas pelo ácido mefenâmico.

BAKER et alii (1984) apresentaram um caso de deficiência renal e nefrite intersticial induzidas pelo ácido mefenâmico, em uma paciente de 63 anos que sofria de lúpus eritematoso, e que tomou o medicamento na dosagem de 500 mg, duas vezes ao dia, durante 11 dias.

OHNISHI et alii (1984) compararam a efetividade do piroxicam e do ácido mefenâmico na analgesia das dores pós-exodônticas, num estudo duplo-cego, e concluíram que o piroxicam é mais efetivo.

. TETRACICLINA

SANFORD et alii (1954) concluíram, após estudo clínico, que as tetraciclina, quando usadas após um antibiograma, são uma família de antibióticos de uso preferencial devido à baixa prevalência de efeitos adversos, sua estabilidade, solubilidade e grande absorção pelo trato gastrointestinal.

SHIDLOVSKY et alii (1958), através de um estudo microbiológico, demonstraram a superioridade do fosfato complexo de tetraciclina sobre a clortetraciclina, quanto aos níveis séricos conseguidos pelo complexo, evidenciando-se uma mais pronta resposta terapêutica.

RODRIGUES e ARMIJO (1964) explicaram que a ingestão concomitante de substâncias como hidróxido de alumínio e outros antiácidos, podem comprometer a absorção das tetraciclina quando administradas por via oral, provavelmente pela formação de quelatos.

KLINE et alii (1964) e também WEYMAN (1965) afirmaram que as tetraciclina depositam-se sob a forma de um ortofosfato complexo nos dentes e ossos, durante o desenvolvimento, tendo como resultado manchas marrons e hipoplasia de esmalte e osso.

HAIIME et alii (1969) estudaram o efeito inibidor da tetraciclina na osteogênese e na mineralização em embriões de camundongos, sugeriram a possibilidade da droga inibir a síntese do colágeno, comprometendo a incorporação da prolina no protocólágeno e a conversão des

te em colágeno, sendo esta última inibição dependente de uma interação da droga com íons ferro, necessários na hidroxilação da prolina pela hidroxilase do protocólágeno.

FUREY e TAN (1969) relataram casos de choque anafilático, causados pela administração oral e parenteral da dimetilclorotetraciclina.

III. PROPOSIÇÃO

O escopo desta pesquisa é realizar um estudo clínico comparativo e em duplo-cego, entre os antiinflamatórios A.A.S. e Papaína, durante o pós-operatório de cirurgias de terceiros molares inferiores retidos, bem como a tolerância a estes medicamentos e seus possíveis efeitos adversos neste período.

IV. MATERIAIS E MÉTODOS

1. MATERIAIS

1.1. MATERIAL "HUMANO"

O material consistiu na avulsão de 64 dentes retidos, realizada pelo autor, em 32 pacientes da Clínica Cirúrgica da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, durante os anos de 1985 a 1987. Todos os dentes avulsionados eram terceiros molares inferiores com retenção total.

Em todos os pacientes foram extraídos os dois terceiros molares inferiores, tendo de acordo com a anamnese, exame clínico, radiográfico e o estado geral da saúde contribuído para o ensaio. Quanto à raça, 27 eram da raça branca, 4 da raça negra e 1 da raça amarela (tabela 2, da página 48).

1.2. MATERIAL FARMACOLÓGICO

1.2.1. DROGAS OBJETO DO EXPERIMENTO

1.2.1.1. PAPAÍNA

Nome comercial Tromasin*, apresentada em comprimidos contendo 5 mg, correspondendo a 40.000 unidades de papaína, acondicionados em frascos escuros contendo 24 comprimidos, do lote de fabricação 1482B, de 29/08/85, e iden

tificados externamente como Tromasin A e Tromasin B, e que após a fase experimental da pesquisa, foram identificados pelo fabricante, Laboratório Farmacêutico Achê.

1.2.1.2. PLACEBO DA PAPAÍNA

Possuía a mesma forma farmacêutica e aparência externa idêntica ao medicamento anterior, porém o conteúdo do comprimido era amido de milho e glicose e excipientes, que foi identificado, posteriormente, pelo fabricante, Laboratório Farmacêutico Achê.

1.2.1.3. ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

Nome comercial A.A.S., apresentado em comprimidos contendo 500 mg do ácido, acondicionados em envelopes plásticos contendo 4 comprimidos cada um, do lote de fabricação 7894, do ano de 85, identificados somente pelo invólucro maior (saco plástico) com os nomes A.A.S. "A" e A.A.S. "B", que foram identificados após o experimento pelo fabricante, The Sidney Ross Co. - divisão Winthrop.

1.2.1.4. PLACEBO DO ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

Possuía a mesma forma farmacêutica e aparência externa idêntica ao medicamento original, porém o conteúdo do comprimido era placebo inativo e excipientes, que foi identificado pelo fabricante, The Sidney Ross Co., posteriormente.

1.2.2. DROGAS ASSOCIADAS AO EXPERIMENTO

1.2.2.1. TETRACICLINA FOSFATO

Nome comercial Tetrex 500, apresentada em cápsulas contendo 500 mg de tetraciclina tamponada com fosfato, acondicionada em invólucros metálicos com 4 cápsulas cada um, na forma original, do lote de fabricação T5F973 com validade até agosto de 1989, cedida pelo fabricante, Laborterápica Bristol Química e Farmacêutica Ltda.

1.2.2.2. ÁCIDO MEFENÂMICO

Nome comercial Ponstan 500, apresentado em comprimidos revestidos de "film seal", fornecidos pelo fabricante, Laboratório Farmacêutico Achê, a granel, acondicionados em um frasco escuro usado na indústria químico-farmacêutica. O medicamento era oriundo do mesmo lote de fabricação com validade até 1990. Para o uso os comprimidos foram acondicionados pelo autor em saquinhos de papel manteiga, 12 em cada saquinho, e identificados.

1.2.2.3. LIDOCAÍNA

Lidocaína em solução aquosa a 2%, com norepinefrina a 1:50.000, nome comercial Xilocaína 2%, acondicionada em tubetes de 1,8 ml, fabricada pela Astra Química do Brasil Ltda., e adquirida no comércio.

1.2.2.4. TINTURA DE TIMEROSAL

Tintura de Timerosal em solução de 1:1000, nome comercial Merthiolate, acondicionada em frascos de 30 ml, fabricada pela Eli Lilly do Brasil Ltda., adquirida no comércio.

1.3. MATERIAL E INSTRUMENTAL CIRÚRGICO

1.3.1. INSTRUMENTAL

- . Duas bandejas retangulares em aço inoxidável
- . Uma cuba rim
- . Pinça clínica
- . Pinça de dissecação
- . Pinça hemostática tipo Kelly
- . Pinça de retalho tipo dente de rato
- . Seringa hipodérmica tipo Luer-Look de 10 ml
- . Seringa tipo Carpule
- . Afastador de Mead
- . Afastador de Farabouef
- . Bisturi descartável com lâmina 15
- . Sindesmótomo de Mead
- . Martelo cirúrgico de madeira
- . Cinzel reto
- . Cinzel goiva
- . Alavancas de Seldin
- . Osteótomo

- . Curetas média e pequena
- . Porta-agulhas de Mathiew

1.3.2. MATERIAL CIRÚRGICO

- . Gorro
- . Máscara
- . Avental cirúrgico
- . Luvas cirúrgicas
- . Campo operatório
- . Compressas de gaze
- . Fio de sutura de algodão
- . Soro Fisiológico

1.4. MATERIAL DE MEDIÇÃO

- . Cefalômetro ou espessômetro cefálico graduado centimetricamente e milimetricamente de 0 a 25 cm
- . Lápis dermatográfico azul

1.5. MATERIAL PARA EXAMES COMPLEMENTARES

- . Esfigmomanômetro marca Tykos
- . Estetoscópio marca B e D
- . Abaixa-línguas de madeira

- . Agulhas descartáveis 25x7
- . Capilares de vidro
- . Papel filtro

1.6. MATERIAL DE COLETA DE DADOS

1.6.1. FICHA INDIVIDUAL

Todo o experimento foi anotado em fichas individuais com questionário estandarizado, uma ficha para cada intervenção cirúrgica e acompanhamento pós-operatório.

Na ficha individual correspondente à primeira intervenção, foi atribuído um número de 1 a 32, sequencialmente. Na segunda intervenção foi atribuído o número correspondente à primeira intervenção acrescido da letra "A". Os itens constantes desta ficha eram:

- . Qualificação: nome, endereço, sexo, idade, raça, naturalidade e profissão;
- . Histórico da moléstia;
- . Medicamentos prescritos anteriormente;
- . Manifestações medicamentosas anteriores;
- . Exames complementares: PA, TS e TC;
- . Medicação pós-operatória;
- . Posologia da medicação;
- . Intervenção;
- . Data da intervenção;
- . Tempo de intervenção;

- . Evolução clínica;
- . Mensurações: inicial e do 1º ao 4º dia (24 a 96 horas)
- . Observações;
- . Data de alta;
- . Conclusões (modelo apresentado no apêndice, à página 88).

2. MÉTODOS

2.1. METODOLOGIA DA SELEÇÃO DE PACIENTES

Os pacientes foram selecionados por amostragem de conveniência, entre os que se apresentaram na Clínica Cirúrgica da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Após breve exame clínico e constatação que o mesmo enquadrava-se no perfil estabelecido pelo protocolo da pesquisa, era procedido o inventário de saúde. O paciente devia ocupar a faixa etária compreendida entre 15 e 26 a nos inclusive, possuir boa saúde geral, não estar em tratamento médico, não fazer uso constante de qualquer medicamento, não ter tido reação adversa ocasionada por qualquer medicamento, história de sangramento anormal ou hemorragia pós-operatória, ^{na} ser nutriz ou gravidez confirmada ou a confirmar.

A segunda fase da seleção constou de exame radiográfico, com tomada de radiografias periapicais da região interessada.

Na interpretação radiográfica examinou-se o tipo de retenção dos terceiros molares inferiores, a semelhança de posicionamento e retenção entre os dois lados.

Foram excluídos os pacientes que apresentaram retenção incompleta, retenções atípicas e raras, gigantismo coronário ou radicular, presença de cistos dentígeros ou qualquer patologia dos tecidos peridentários dos terceiros molares inferiores.

2.2. METODOLOGIA DA INCLUSÃO DOS PACIENTES NOS GRUPOS

Os pacientes, após a seleção, foram agrupados em 4 grupos de 8 pacientes cada um, por sorteio.

2.3. METODOLOGIA DO ENSAIO CLÍNICO COM AS DROGAS

O ensaio clínico realizado foi do tipo comparativo ~~controlado~~ em duplo-cego. Foram formados quatro grupos, assim discriminados:

- | | |
|---------|--|
| Grupo A | 1. ^a intervenção - recebeu Tromasin "A" |
| | 2. ^a intervenção - recebeu A.A.S. "A" |
| Grupo B | 1. ^a intervenção - recebeu Tromasin "B" |
| | 2. ^a intervenção - recebeu A.A.S. "B" |

Grupo C	1. ^a intervenção - recebeu A.A.S. "A"
	2. ^a intervenção - recebeu Tromasin "B"
Grupo D	1. ^a intervenção - recebeu A.A.S. "B"
	2. ^a intervenção - recebeu Tromasin "A"

2.3.1. FARMACOTERAPIA ASSOCIADA

Todos os grupos receberam no pós-operatório, a terapia medicamentosa associada de tetraciclina fosfato e ácido mefenâmico.

2.3.2. POSOLOGIA DAS DROGAS

- . Papaina, A.A.S. e seus placebos: 24 comprimidos, 1 cada 4 horas.
- . Tetraciclina fosfato: 8 cápsulas, 1 cada 12 horas.
- . Ácido mefenâmico: 12 comprimidos, 1 cada 8 horas.

2.3.3. INTERVALO DE EMPREGO DAS DROGAS

Houve um intervalo mínimo de emprego de 30 dias, dado pelo intervalo da 1.^a e 2.^a intervenção.

2.4. METODOLOGIA DE MENSURAÇÃO DO EDEMA PÓS-OPERATÓRIO

A metodologia usada baseou-se nas medidas craniométricas. Foram selecionados dois pontos craniométricos da hemi-face, pares e laterais, a saber:

- . gônio: situado no vértice do ângulo da mandíbula;
- . zígio: ponto lateral mais proeminente do processo zigomático.

As medidas lineares faciais tomadas foram:

- . diâmetro transverso máximo ou bizigomático: que é a distância entre os dois zígios (Figura 1, da página 39);
- . diâmetro bigoníaco: que é a distância entre os dois gônios (Figura 2, da página 39).

2.4.1. TOMADA DAS MEDIDAS

Os zígio e gônio de cada lado dos pacientes, foram localizados por palpação. Após a localização os pontos foram marcados com lâpis dermográfico azul. As medidas foram tomadas com os pacientes sentados em cadeira odontológica (SS White), e com a cabeça apoiada no cabeçote, de modo que o plano de Camper ficasse paralelo ao solo.



Figura 1



Figura 2

2.4.2. INTERVALO DAS MENSURAÇÕES

Os pacientes sofreram a mensuração inicial alguns minutos antes da intervenção cirúrgica, e depois com intervalos regulares de 24, 48 e 72 horas.

2.5. METODOLOGIA CLÍNICA COM OS PACIENTES

2.5.1. PROCEDIMENTO PRÉ-OPERATÓRIO

Os pacientes compareceram à Clínica Cirúrgica 15 minutos antes de se iniciarem as intervenções, sempre entre 19,00 e 20,00 horas das terças-feiras. Os procedimentos pré-operatórios foram os seguintes:

- . exame da cavidade bucal;
- . tomada da pressão arterial;
- . exame do tempo de coagulação e sangramento;
- . localização e marcação dos pontos craniométricos gônio e zígio;
- . mensuração inicial;
- . lançamento das informações na ficha individual;
- . recomendação para que o paciente não remova-se as marcas dos pontos craniométricos até o 4º dia após a intervenção.

2.5.2. TÉCNICA CIRÚRGICA

Todos os pacientes foram operados com a mesma técnica, mesmo cirurgião (o autor) e mesmo auxiliar (Prof. Hélio Itálico Schiavinatto). Primeira cirurgia do lado direito e segunda, lado esquerdo.

2.5.2.1. FASE PRELIMINAR

Antissepsia externa e interna com tintura de timerosal, anestesia troncular do nervo alveolar inferior, lingual e bucal, com seringa Carpule de refluxo, usando-se 3 tubetes de lidocaína a 2% com norepinefrina a 1:50.000.

Após os sintomas anestésicos, foi testada a anestesia da região com pequena punctura feita com o sindes mótomo no triângulo retromolar.

2.5.2.2. FASE CIRÚRGICA

Incisão de Winter com bisturi, descolamento do retalho mucoperiosteico e seu afastamento com o afastador de Mead.

Após a exposição do tecido ósseo, foi realizada a osteotomia a cinzel e martelo, até serem expostos 2/3 da coroa do dente retido.

A avulsão do elemento incluso sempre foi realizada às custas de alavancas de Seldin. Em seguida, foi feita a limpeza da cavidade óssea ou alvéolo, removendo-se o capuz dentário, espículas e esquirolas ósseas e ainda a

limagem das bordas ósseas.

O retalho mucoperiosteico era recolocado em posição e a sutura realizada por pontos separados com fio de algodão.

2.5.2.3. TEMPO CIRÚRGICO

Considerou-se como tempo cirúrgico, o espaço de tempo decorrido entre o início da incisão e a feitura do último ponto de sutura do tecido gengival, ou melhor, o tempo da fase cirúrgica.

2.5.3. METODOLOGIA DA TERAPIA MEDICAMENTOSA

Após a identificação do grupo correto do paciente e se primeira ou segunda intervenção, confeccionava-se a receita dos medicamentos. A receita era minuciosamente explicada ao paciente, quanto à posologia dos medicamentos e o porque de tal medicação.

Recomendava-se os cuidados de ordem geral, e que o mesmo não fizesse uso de qualquer outro medicamento ou tratamento de ordem local, como: compressas frias ou quentes, gelo, bochechos antissépticos, etc...

Recomendava-se, ainda, que após 24, 48 e 72 horas o paciente retornasse, e no 7º dia para remoção de pontos, quando nos entregaria os frascos e invólucros das drogas.

2.5.4. CONTROLE PÓS-OPERATÓRIO

Todos os pacientes foram submetidos a um controle pós-operatório. O paciente retornava à Clínica Cirúrgica nos três dias subsequentes, sempre às 19,00 horas. Na oportunidade era procedido o exame clínico da cavidade bucal, exame externo, mensurações das medidas lineares faciais, avaliação subjetiva do edema pelo investigador e suas impressões sobre a evolução clínica do paciente.

O paciente era inquirido sobre os seguintes itens:

- . dor, se estava sentindo ou sentiu;
- . abertura bucal, se diminuída;
- . manifestações alérgicas;
- . náusea e enjôo;
- . vômito;
- . dor no estômago;
- . tontura;
- . sonolência;
- . euforia;
- . hemorragia;
- . ou qualquer outro efeito adverso.

V. RESULTADOS

Os resultados obtidos após a aplicação da metodologia proposta, serão apresentados em tabelas confeccionadas com os dados extraídos das fichas clínicas.

A tabela 1, da página 48, mostra-nos a distribuição de pacientes quanto ao sexo.

A tabela 2, da página 48, a distribuição quanto à raça.

A tabela 3, da página 48, a faixa etária dos pacientes em anos completos.

A tabela 4, da página 49, mostra a distribuição dos pacientes com os respectivos números, nos quatro grupos em que foram divididos.

Conforme afirmação anterior, ao término da aplicação da metodologia clínico-cirúrgica, as drogas, objeto do estudo, foram identificadas pelos respectivos fabricantes.

A Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. identificou os comprimidos dos frascos com a denominação de Tromasin "A", como aqueles nos quais os comprimidos continham o princípio ativo, ou seja, a droga Papaina. Os frascos com a denominação Tromasin "B" continham comprimidos de placebo. No apêndice serão apresentadas as formulações e dosagens fornecidas pelo fabricante.

A The Sidney Ross Co. identificou o invólucro plástico que continha os envelopes com a denominação de A.A.S."A", como aquele em que os comprimidos tinham o prin-

cípio ativo, ou seja, 500 mg de ácido acetil salicílico. O invólucro com a denominação A.A.S. "B" continha os comprimidos com placebo inativo. Os componentes e as respectivas dosagens não foram fornecidos pelo fabricante.

Então, após as identificações, os grupos da pesquisa puderam ficar assim constituídos, para a apuração dos resultados:

Grupo A	<ul style="list-style-type: none"> 1.^a intervenção - Papaína 2.^a intervenção - A.A.S.
Grupo B	<ul style="list-style-type: none"> 1.^a intervenção - Placebo 2.^a intervenção - Placebo
Grupo C	<ul style="list-style-type: none"> 1.^a intervenção - A.A.S. 2.^a intervenção - Placebo
Grupo D	<ul style="list-style-type: none"> 1.^a intervenção - Placebo 2.^a intervenção - Papaína

De acordo com proposição anterior, a mensuração do edema pós-operatório foi realizada através das medidas lineares bigoníacas e bizigomáticas.

Os dados apresentados são resultantes do acréscimo das medidas iniciais, ou seja, as apresentadas pe

los pacientes no pré-operatório imediato, e as outras medidas com os intervalos de 24, 48 e 72 horas após as intervenções. Das medidas apresentadas foi descontado o valor da medida inicial, para que o dado apresentado refira-se somente ao edema ocorrido.

A tabela 5, da página 49, apresenta o edema em centímetros, obtido através do acréscimo das medidas bizigomáticas, efetuadas 24, 48 e 72 horas após as intervenções, nos pacientes do grupo A.

Na tabela 6, da página 50, são apresentados os resultados no mesmo grupo referentes às medidas bizigomáticas, com o mesmo intervalo de tempo e durante as mesmas intervenções.

Na tabela 7, da página 50, temos a média do edema em centímetros das três mensurações e nas duas intervenções, e o tempo cirúrgico de cada intervenção contado em minutos.

Nas tabelas 8, 9, da página 51, e 10, da página 52, os resultados referentes ao grupo B, obedecendo a mesma ordem do grupo anterior.

Nas tabelas 11, da página 52, 12 e 13, da página 53, os resultados do grupo C.

Nas tabelas 14, 15, da página 54, e 16, da página 55, os resultados do grupo D.

A tabela 17, da página 55, apresenta os efeitos adversos relatados pelos pacientes durante o pós-operatório, e que puderam ter relação com as drogas do ensaio.

Pelas tabelas de número 5 até 16, podemos identificar o dia em que ocorreu o edema máximo no pós-operatório.

tório e, de acordo com as drogas tomadas, estes dados nos dão a distribuição de pacientes mostrados na tabela 18, da página 56.

A tabela 19, da página 56, nos dá a mesma distribuição anterior, mas sem levar em consideração o medicamento administrado.

Na figura 3, da página 57, temos um gráfico comparativo elaborado com os dados da tabela 18.

A figura 4, da página 58, apresenta um gráfico do edema médio apresentado pelos pacientes, de acordo com as drogas e em função do tempo médio das intervenções.

Na figura 5, da página 59, temos um gráfico comparativo das médias de edema nas duas intervenções, em todos os grupos do ensaio.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes quanto ao sexo.

Sexo	Número de pacientes	Percentual
Masculino	11	34,4%
Feminino	21	65,6%

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes quanto à raça.

Raça	Número de pacientes	Percentual
Branca	27	84,4%
Negra	04	12,5%
Amarela	01	3,1%

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes por idade.

Número de pacientes	Idade em anos completos											
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
	2	1	2	3	4	3	6	4	4	0	0	3

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes quanto aos grupos.

Grupo	Número dos pacientes							
A	10	22	28	1	32	18	3	2
B	9	5	4	15	6	25	20	26
C	7	14	16	29	17	12	24	31
D	19	11	13	8	27	23	21	30

Tabela 5 - Edema em centímetros dos pacientes do grupo A, obtido através do acréscimo nas medidas bigoníacas tomadas 24, 48 e 72 horas após as intervenções cirúrgicas.

Paciente	1. ^a Intervenção (Papaína)			2. ^a Intervenção (A.A.S.)		
	24	48	72	24	48	72
1	1,3	0,7	0,3	0,7	0,7	0,5
3	0,2	0,5	0,3	1,3	1,5	1,4
18	0,2	0,5	1,0	0,2	0,5	0,5
2	0,3	0,5	0,1	1,8	0,6	0,3
10	2,4	1,8	1,4	2,0	1,8	1,2
22	0,3	0,5	0,3	0,7	0,6	0,5
28	1,0	1,4	0,9	0,5	0,9	0,4
32	1,2	1,0	0,3	0,6	0,8	0,1

Tabela 6 - Edema em centímetros dos pacientes do grupo A, obtido através do acréscimo nas medidas bizigomáticas tomadas 24, 48 e 72 horas após as intervenções.

Paciente	1. ^a Intervenção (Papaína)			2. ^a Intervenção (A.A.S.)		
	24	48	72	24	48	72
1	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0
2	0	0,3	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0

Tabela 7 - Média do edema em centímetros dos pacientes do grupo A, e tempo cirúrgico das intervenções em minutos.

Paciente	Média	Tempo	Média	Tempo
	(1. ^a Intervenção)		(2. ^a Intervenção)	
1	0,76	30	0,63	27
3	0,76	21	1,4	17
18	0,56	20	0,4	24
2	0,3	16	0,9	15
10	1,06	20	1,66	20
22	0,36	17	0,6	20
28	1,1	18	0,6	21
32	0,83	15	0,36	15

Tabela 8 - Edema em centímetros dos pacientes do grupo B, obtido através do acréscimo nas medidas bigoníacas tomadas 24, 48 e 72 horas após as intervenções.

Paciente	1. ^a Intervenção (Placebo)			2. ^a Intervenção (Placebo)		
	24	48	72	24	48	72
9	1,2	0,8	0,4	0,9	0,5	0,2
5	0,0	0,0	0,0	0,6	0,3	0,1
4	0,0	0,5	0,3	0,0	0,0	0,0
15	0,7	0,4	0,0	0,5	0,5	0,2
6	0,6	0,4	0,0	0,5	0,2	0,0
25	0,9	0,5	0,2	0,6	0,3	0,1
20	0,7	0,4	0,0	0,5	0,2	0,1
26	1,1	0,9	0,3	0,8	0,5	0,2

Tabela 9 - Edema em centímetros dos pacientes do grupo B, obtido através do acréscimo nas medidas bizigomáticas tomadas 24, 48 e 72 horas após as intervenções cirúrgicas.

Paciente	1. ^a Intervenção (Placebo)			2. ^a Intervenção (Placebo)		
	24	48	72	24	48	72
9	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0

Tabela 10 - Média do edema em centímetros dos pacientes do grupo B, e tempo cirúrgico das intervenções em minutos.

Paciente	Média (1. ^a Intervenção)	Tempo	Média (2. ^a Intervenção)	Tempo
9	0,8	49	0,53	40
5	0,0	14	0,33	17
4	0,26	18	0,0	15
15	0,36	18	0,4	20
6	0,33	14	0,23	15
25	0,53	20	0,33	25
20	0,36	17	0,26	15
26	0,76	20	0,5	25

Tabela 11 - Edema em centímetros dos pacientes do grupo C, obtido através do acréscimo nas medidas bigoníacas tomadas 24, 48 e 72 horas após as intervenções cirúrgicas.

Paciente	1. ^a Intervenção (A.A.S.)			2. ^a Intervenção (Placebo)		
	24	48	72	24	48	72
7	2,0	0,7	0,3	2,3	0,9	0,7
14	0,7	0,4	0,2	1,0	0,7	0,5
16	0,9	1,8	0,5	0,5	1,3	1,0
17	0,7	1,0	0,5	0,5	0,8	0,5
12	1,9	0,8	0,2	2,0	1,1	0,6
29	0,2	0,6	0,1	0,5	0,8	0,4
24	0,8	0,5	0,0	1,1	0,9	0,3
31	0,9	0,4	0,2	1,0	0,7	0,4

Tabela 12 - Edema em centímetros dos pacientes do grupo C, obtido através do acréscimo nas medidas bizigomáticas tomadas 24, 48 e 72 horas após as intervenções cirúrgicas.

Paciente	1. ^a Intervenção (A.A.S.)			2. ^a Intervenção (Placebo)		
	24	48	72	24	48	72
7	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0
16	0,3	1,0	0,5	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0

Tabela 13 - Média do edema em centímetros dos pacientes do grupo C, e tempo cirúrgico das intervenções em minutos.

Paciente	1. ^a Intervenção		2. ^a Intervenção	
	Média	Tempo	Média	Tempo
7	1,0	25	1,3	25
14	0,43	23	0,73	20
17	0,73	10	0,6	11
12	0,96	17	1,23	15
29	0,3	13	0,56	17
24	0,43	18	0,76	20
31	0,5	21	0,7	23
16	1,06	90	0,93	100

Os resultados relativos ao paciente 16 não foram usados na análise estatística.

Tabela 14 - Edema em centímetros dos pacientes do grupo D, obtido através do acréscimo nas medidas bigoníacas tomadas 24, 48 e 72 horas após as intervenções cirúrgicas.

Paciente	1. ^a Intervenção (Placebo)			2. ^a Intervenção (Papafina)		
	24	48	72	24	48	72
19	0,2	0,4	0,4	0,4	0,9	0,9
11	0,5	0,5	0,1	0,6	0,7	0,2
13	0,8	0,4	0,2	0,5	0,9	0,4
8	1,4	1,0	0,5	0,5	0,9	0,6
27	0,7	0,6	0,2	0,4	0,8	0,5
23	1,2	0,8	0,6	1,0	1,4	1,0
21	0,5	0,3	0,3	0,7	0,8	0,6
30	0,4	0,6	0,3	0,6	0,8	0,4

Tabela 15 - Edema em centímetros dos pacientes do grupo D, obtido através do acréscimo nas medidas bizigomáticas tomadas 24, 48 e 72 horas após as intervenções cirúrgicas.

Paciente	1. ^a Intervenção (Placebo)			2. ^a Intervenção (Papafina)		
	24	48	72	24	48	72
19	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
8	0,1	0,1	0	0,5	1,3	0,9
27	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0

Tabela 16 - Média do edema em centímetros dos pacientes do grupo D, e tempo cirúrgico das intervenções em minutos.

Paciente	Média (1. ^a Intervenção)	Tempo	Média (2. ^a Intervenção)	Tempo
19	0,33	70	0,73	50
11	0,36	16	0,5	15
13	0,46	15	0,6	17
8	0,96	36	0,6	27
27	0,5	13	0,56	15
23	0,86	17	1,13	15
21	0,36	20	0,7	18
30	0,43	23	0,6	20

Os resultados relativos ao paciente 19 não foram usados na análise estatística.

Tabela 17 - Distribuição de pacientes segundo o relato de efeitos adversos atribuídos às drogas usadas no ensaio.

Efeitos Adversos	Papaína	A.A.S.	Placebo
Dor de estômago	1	—	—
Hematoma	—	1	—
Intolerância gástrica	—	1	1
Sangramento local	—	1	—
Tontura	1	1	—

Tabela 18 - Distribuição dos pacientes segundo o tempo decorrido em horas após as cirurgias, em que ocorreu o edema máximo, de acordo com as drogas tomadas.

Tempo	Número de Pacientes		
	Papaína	A.A.S.	Placebo
24	13	10	27
48	2	6	5
72	1	0	0

Tabela 19 - Distribuição dos pacientes segundo o tempo decorrido em horas após as intervenções, em que ocorreu o edema máximo.

Tempo	Número de Pacientes	Porcentagem
24	50	78,1%
48	13	20,3%
72	1	1,6%

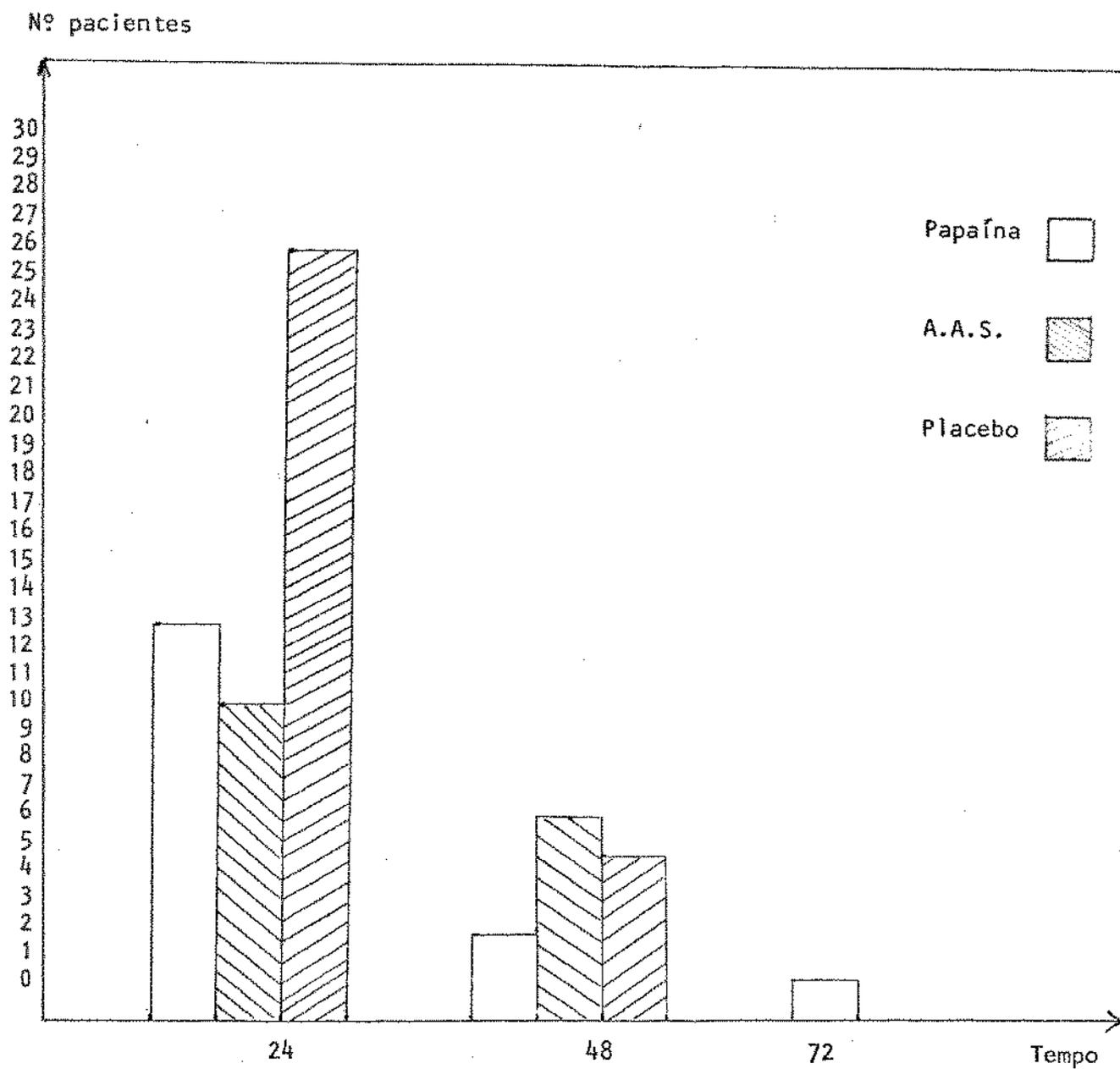


Figura 3 - Comparação entre o número de pacientes e o tempo em que ocorreu o edema máximo nas intervenções cirúrgicas, de acordo com o medicamento usado no pós-operatório.

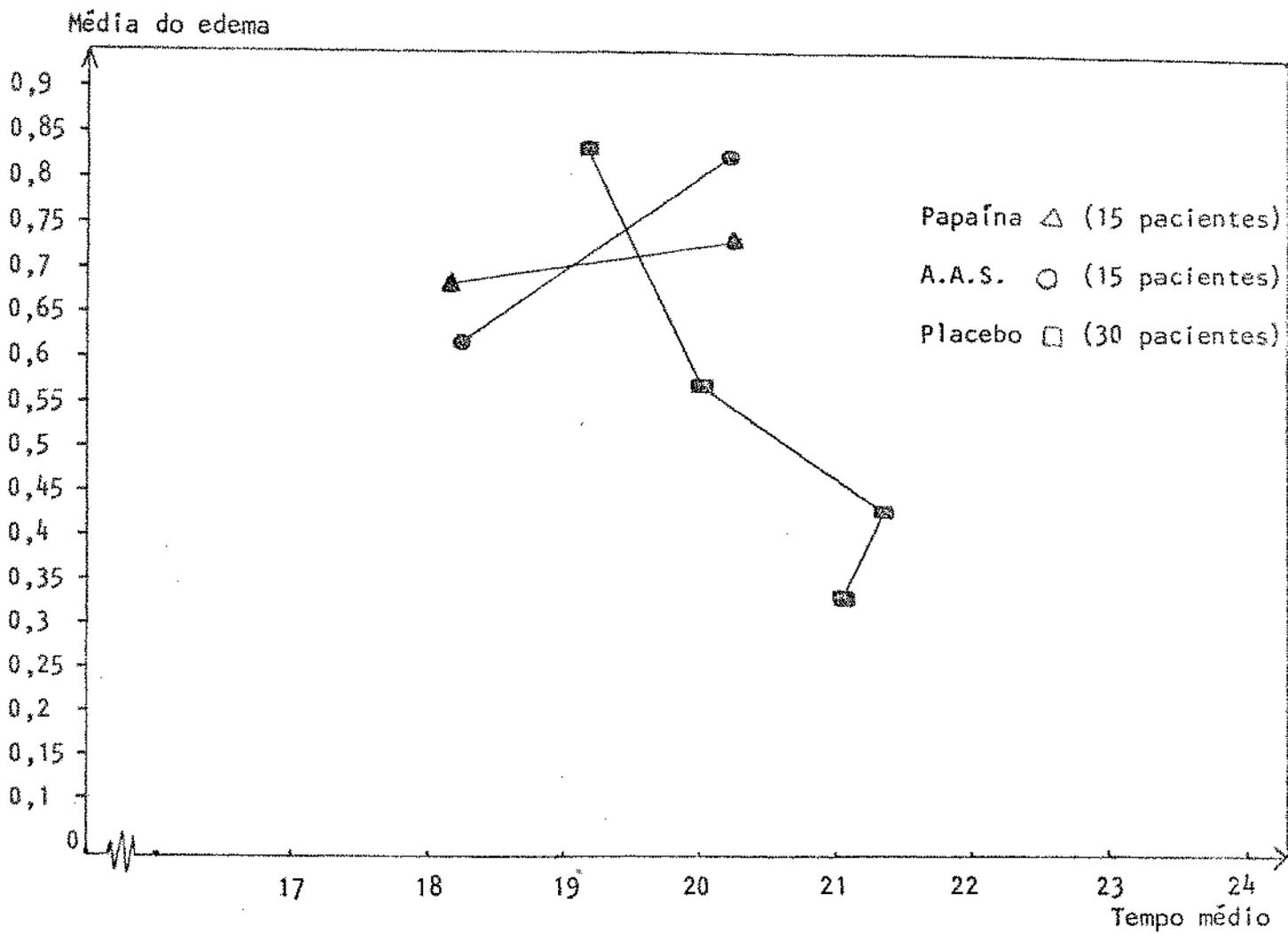


Figura 4 - Edema médio apresentado pelos pacientes, de acordo com as drogas usadas, em função do tempo médio das intervenções.

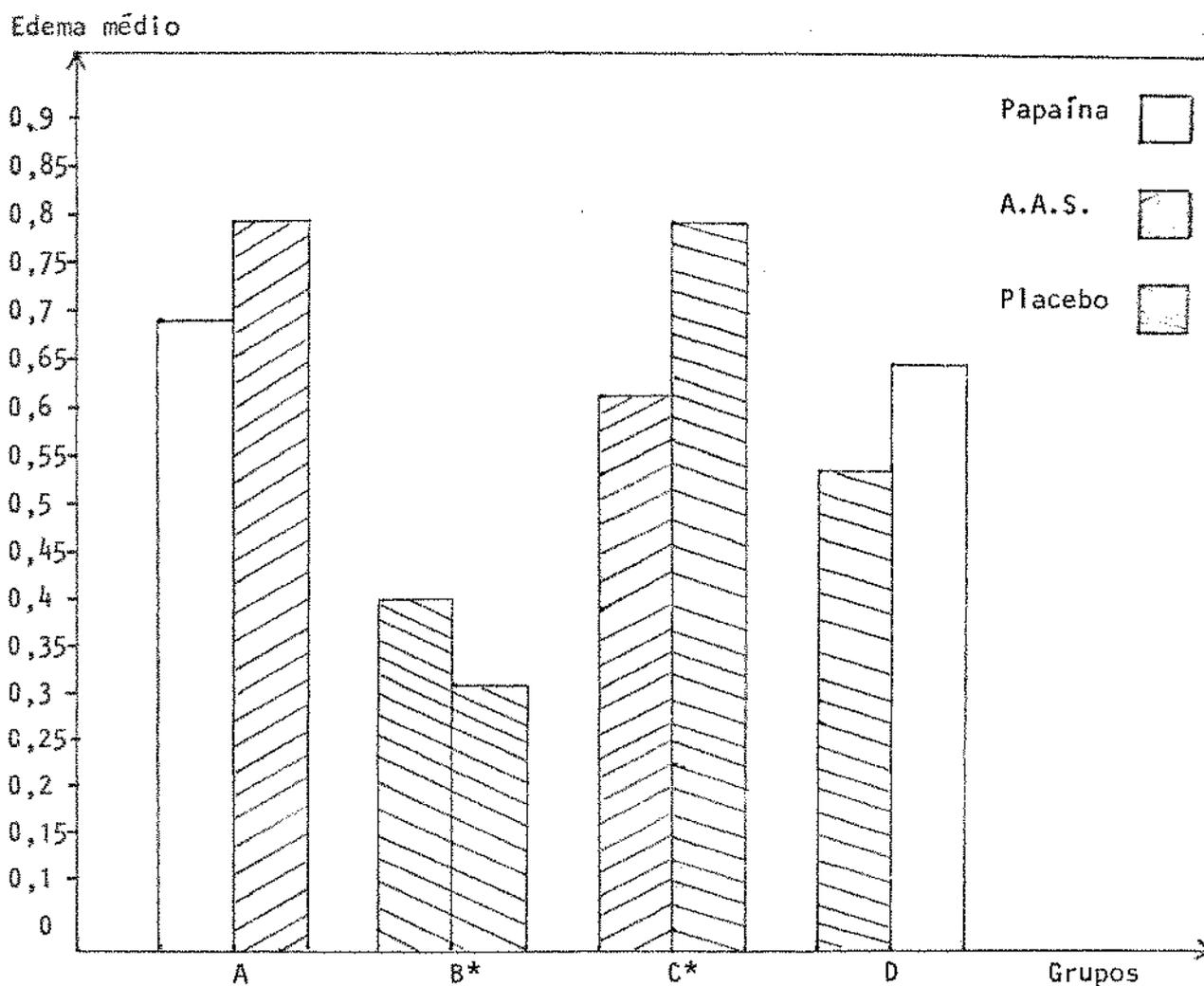


Figura 5 - Comparação das médias de edema nas duas intervenções para to dos os grupos (o asterisco indica significância).

VI. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados apresentados no capítulo anterior, foram submetidos a uma análise estatística, cujos resultados foram ordenados nas tabelas 20, 21, 22 e 23.

A análise foi feita por grupo, considerando-se o acréscimo do edema medido em centímetros das medidas bigoníacas e do tempo cirúrgico de cada intervenção.

Os resultados das medidas biziomáticas foram desprezados, por serem praticamente nulos, com pequenos resultados em somente dois pacientes.

A análise consistiu nas médias dos resultados, a variância, o desvio padrão, o coeficiente de variação, o coeficiente de correlação entre a média do acréscimo do edema e o tempo cirúrgico das intervenções em cada grupo e, por fim, o teste t.

Na tabela 20, da página 62, referente ao grupo A, e na tabela 21, da página 62, referente ao grupo B, os cálculos foram feitos com 7 graus de liberdade (n-1). Quanto ao teste t, realizado nos dados referentes ao edema no grupo A, o valor absoluto de t para um nível de significância de 5% com 7 graus de liberdade, corresponde ao valor de 2,36.

Comparando esse valor com o valor calculado temos: $-0,607 < 2,36$, portanto, a diferença entre os dois tratamentos não foi significativa.

No grupo B, para o mesmo valor absoluto de t, mesmo nível de significância e graus de liberdade, o re

sultado foi de: $3,05 > 2,36$, portanto, com significância en
tre os dois tratamentos.

Nas tabelas 22 e 23, da página 63, respectivamente dos grupos C e D, os graus de liberdade foram 6, por causa do desprezo do paciente 16 no primeiro grupo citado, e do paciente 19 do segundo grupo citado.

A razão dos descartes foi de que ambos os pacientes apresentaram tempos cirúrgicos com grande dispersão em relação à média.

Nestes casos o valor absoluto de t é de 2,45 para um nível de significância de 5%. O valor de t no cálculo do grupo C foi de: $-3,637 > 2,45$, mostrando que houve significância entre os dois tratamentos.

Quanto ao grupo D, o valor de t foi de: $1,27 < 2,45$, portanto, sem significância entre os dois tratamentos.

Tabela 20 - Estatística do grupo A.

Estatísticas	1. ^a Intervenção (Papaína)		2. ^a Intervenção (A.A.S.)	
	Edema	Tempo	Edema	Tempo
\bar{x}	0,716	20,02	0,82	20,2
s ²	0,086	22	0,224	17,85
s	0,293	4,69	0,47	4,22
Cv	40,9%	23,9%	57,7%	52,8%
r	0,615		-0,2187	
t	0,607 n.s.			

Tabela 21 - Estatística do grupo B.

Estatísticas	1. ^a Intervenção (Placebo)		2. ^a Intervenção (Placebo)	
	Edema	Tempo	Edema	Tempo
\bar{x}	0,425	21,25	0,322	21,5
s ²	0,0698	131,07	0,028	73,71
s	0,2642	11,45	0,168	8,58
Cv	62,16%	53,88%	52,04%	39,83%
r	0,6919		0,7376	
t	3,05 s.			

Tabela 22 - Estatística do grupo C.

Estatísticas	1. ^a Intervenção (A.A.S.)		2. ^a Intervenção (Placebo)	
	Edema	Tempo	Edema	Tempo
\bar{x}	0,621	18,14	0,84	19,11
s ²	0,077	28,81	0,090	22,9
s	0,277	5,367	0,299	4,78
Cv	44,63%	29,59%	35,6%	25,6%
r	0,08		0,3408	
t	-3,637 s.			

Tabela 23 - Estatística do grupo D.

Estatísticas	1. ^a Intervenção (Placebo)		2. ^a Intervenção (Papaína)	
	Edema	Tempo	Edema	Tempo
\bar{x}	0,56	20	0,67	18,14
s ²	0,06	60,6	0,045	18,81
s	0,245	7,78	0,211	4,34
Cv	43,8%	38,9%	31,5%	23,9%
r	0,5962		-0,2253	
t	-1,27 n.s.			

VII. DISCUSSÃO

Na presente pesquisa, um dos pontos que recebeu maiores cuidados foi o de aproximar-se o máximo na aplicação metodológica das drogas, de uma situação real de clínica cirúrgica.

Desde a seleção de pacientes até a posologia das drogas no pós-operatório, ficou-se muito próximo do rotineiro no meio odontológico.

A grande maioria dos cirurgiões lança mão, no pós-operatório, de analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos. O antibiótico, nas intervenções de dentes retidos, é usado profilaticamente, porém nós, particularmente, reservamos a antibioticoterapia para os casos de infecção prévia e confirmada clinicamente.

O maior objetivo do uso de medicamentos antiinflamatórios no pós-operatório de cirurgias bucais, é a diminuição do edema facial com a finalidade de minimizar o desconforto do paciente e a diminuição da sua função mastigatória.

A utilização da papaína neste experimento teve como maior objetivo, testar a sua eficácia como antiinflamatório clinicamente. Por ser um antiinflamatório enzimático de origem vegetal, está virtualmente livre de provocar sensibilizações, que ocorrem frequentemente com as enzimas de origem animal, isto segundo SWEENEY (1963).

A papaína obteve resultados clínicos positivos no controle do edema, com vários autores: MARTIN et a-

lii (1957), PANZONI (1964), YARINGTON e BESTLER (1964), BOUTSELIS e SOLLARS (1964), THOREK e PANDIT (1964), METRO e HORTON (1965), MAGNES (1966), HOLT (1969), GRAFF-RADFORD et alii (1980).

CACI e GLUCK (1976), em um estudo duplo-cego em cirurgia bucal, concluíram ser a papaína tão efetiva quanto a prednisolona no controle do trismo e da dor, e ambas com efetividade não significativa no controle do edema.

Outros dois autores obtiveram baixa efetividade da papaína no controle do edema, BAZERQUE et alii (1972) e SINCLAIR-ARAUZ (1982).

A droga escolhida para a realização do estudo comparativo foi o ácido acetil salicílico (aspirina), por ser uma droga de um grupo farmacológico diferente do grupo da papaína, além de droga-padrão para o estudo comparativo de antiinflamatórios, como afirmaram em seu trabalho SINDETPEDERSEN et alii (1986) e BEVAN et alii (1979).

A ação antiinflamatória do A.A.S. é dose dependente (VINEGAR et alii, 1976), porém um aumento da dose diária, que é de 3g, fatalmente provocaria efeitos colaterais indesejáveis. Que a aspirina inibe a formação de prostaglandinas nos tecidos é fato mais que comprovado (VANE, 1971).

Como sabemos, as PGs exercem papel preponderante na resposta inflamatória, e a sua diminuição nos tecidos é diretamente proporcional à minimização do edema.

Os efeitos adversos do A.A.S., como: redução da agregação plaquetária que pode ser prejudicial durante e após um ato cirúrgico (SMITH e WILLIS, 1971), prolongamento do tempo de sangramento no pós-operatório (SKJELBRED et a-

iii, 1977), aparecimento de úlceras gástricas e gastrite erosiva (GAILLARD et alii, 1984), urticária e asma (ASAD et alii, 1984), sangue oculto nas fezes, etc..., limitam o seu uso, dependendo de um rigoroso exame anamnésico e físico do paciente antes de qualquer ato cirúrgico.

Apesar de que GREEN et alii (1983), num trabalho clínico, chegaram à conclusão de que a atividade fibrinolítica da aspirina não determina modificações nos parâmetros hemostáticos e na fibrinólise de indivíduos normais e, quando isto ocorre, é mínimo.

No estudo, por causa dos seus efeitos sobre a agregação plaquetária, que é determinada pela inibição da prostaglandina-sintetase plaquetária, não realizamos o pré-operatório com as drogas pesquisadas.

Sobre a papaína não há registro comprovado de qualquer efeito adverso em humanos.

No experimento, o uso de um analgésico forte no pós-operatório se fez necessário, porque a papaína não possui qualquer efeito analgésico.

A escolha recaiu sobre o ácido mefenâmico, em razão de sua qualidade como analgésico forte, apesar de ser um inibidor das prostaglandinas e logicamente exercendo influência sobre a inflamação.

Todos os pacientes tomaram o medicamento durante as 78 horas pós-cirúrgicas, com o objetivo de padronizar a situação, diminuindo a influência desta variável no experimento.

O paracetamol poderia ter sido usado como analgésico, porém este também tem ação antiinflamatória

(SKJELBRED et alii, 1977) e na sua dosagem e posologia indicadas pelo fabricante, exerce uma ação analgésica fraca.

Esta situação poderia fazer com que os pacientes fizessem uso de outro analgésico para complementar a ação do paracetamol, por isso foi usado o ácido mefenâmico. Durante o tratamento nenhum paciente necessitou usar outro analgésico, mostrando a eficácia do ácido mefenâmico.

O ácido mefenâmico, em relação à aspirina, é tido como mais eficiente no controle da dor, opinião partilhada por: CASS e FREDERIK (1963), ROWE et alii (1980); ROWE et alii (1981).

Os efeitos adversos desta droga, mais conhecidos, são: enterite e colite (HALL et alii, 1983), deficiência renal e nefrite intersticial (BAKER et alii, 1984), além de apresentar todos os efeitos adversos do A.A.S., tanto que a F.D.A. dos E.U.A. não recomenda o seu uso por mais de 7 dias seguidos, e que não deve ser administrado a crianças e mulheres grávidas, pois o medicamento ainda não foi estudado em relação a estes dois grupos.

A outra droga coadjuvante, um antibiótico, que é sempre usado preventivamente quando receitamos uma enzima como antiinflamatório, foi o fosfato de tetraciclina. A tetraciclina não é o primeiro antibiótico de escolha nas infecções bucais, sendo este lugar ocupado pelas penicilinas.

Porém, como já estavam sendo usados dois medicamentos potencialmente capazes de provocarem reações do tipo anafilactóide, por causa da formação de substâncias pouco reativas de anafilaxia, como o A.A.S. e o ácido mefenâmi

co, optamos por usar um antibiótico que apresenta baixa prevalência de efeitos adversos como o fosfato de tetraciclina. No caso de uma infecção bucal, é desejável fazer uso de um antibiótico de espectro estreito, mas como o uso foi essencialmente profilático, não é contra-indicado o uso de um antibiótico de largo espectro como a tetraciclina.

Na administração de todas as drogas, seguiu-se estritamente a indicação posológica de cada fabricante.

A metodologia para avaliação do edema do presente estudo, praticamente foi uma simplificação das técnicas conhecidas, como a utilizada por GREGORI (1973) e a utilizada por BJORN et alii (1954). Podemos afirmar que a técnica utilizada é semelhante a que usa radiografias em norma pósterio-anterior, e inferior à técnica de LOKKEN e SKJELBRED (1980) e SKJELBRED et alii (1977), que efetua as medidas diretamente no paciente como a nossa, mas mais precisa por utilizar-se de vários pontos de referência na face.

A avulsão dos terceiros molares inferiores retidos é considerada a intervenção-padrão em Odontologia, para avaliação de edema, dor e trismo pós-operatório.

As intervenções realizadas durante o ensaio, foram padronizadas ao máximo, com a utilização da mesma técnica cirúrgica, mesmo cirurgião e auxiliar, mesmo dia da semana e horário.

Sobre o horário das intervenções, cumpre informar que todas foram realizadas entre 19,00 e 20,00 horas, para que o efeito circadiano do cortisol endógeno, que atinge picos máximos na corrente sanguínea entre 8,00 e 9,00 horas, tivesse mínima influência em todos os pacientes.

O número de tubetes de anestésico, usados na anestesia, foi de três em cada intervenção.

Passando à discussão dos resultados, observando a tabela 20, da página 62, no grupo A os tempos cirúrgicos das duas intervenções apresentaram médias bem próximas; a média do edema foi menor nas intervenções em que foi usada a papaína, mas estatisticamente esta diferença não se mostrou significativa. Fato notável é a correlação negativa entre o edema e tempo cirúrgico na segunda intervenção (A. A.S.), pois normalmente o tempo cirúrgico deve ser diretamente proporcional à grandeza do edema.

Na tabela 21, da página 62, onde é apresentada a estatística do grupo B, as médias dos tempos cirúrgicos são muito próximas, e as médias dos edemas apresentaram inexplicavelmente diferença significativa em tratamentos absolutamente iguais, variando somente a data em que foram feitas as intervenções. Isto nos induz a acreditar na existência de outra variável por nós não identificada, talvez temperaturas diferentes entre os dias em que foram feitas as cirurgias, ou ainda um aumento do cortisol endógeno induzido pelo próprio paciente, já que a diferença ocorreu nas segundas intervenções, é perfeitamente possível que o mesmo já conhecedor do trauma a ser sofrido, tomasse esta medida de defesa.

As correlações entre as médias do edema e médias dos tempos foram positivas para as duas intervenções, isto é, quanto maior o tempo cirúrgico maior o edema.

Na tabela 22, da página 63, do grupo C, as médias dos tempos cirúrgicos também são bem próximas. Aqui

o A.A.S., usado na primeira intervenção, foi significativamente mais eficaz que o placebo no controle do edema. Os índices de correlação foram de acordo com o esperado.

Na tabela 23, da página 63, referente ao grupo D, as médias dos tempos foram próximas. A diferença entre os dois tratamentos não foi significativa, e a correlação entre a média dos edemas e os tempos, positiva na primeira intervenção e negativa na segunda intervenção em que a droga usada foi a papaína.

Nas tabelas 6, 9, 12 e 15, que referem-se ao acréscimo das medidas bizigomáticas, pelos resultados insuficientes podemos concluir que esta medida linear não se presta para mensuração de edema pós-operatório nas avulsões de terceiros molares inferiores.

Quanto ao dia em que ocorre edema máximo no pós-operatório da remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores retidos, na tabela 19, da página 56, fica claro que a maioria (78,1%) apresentou edema máximo nas primeiras 24 horas, que 20,3% apresentaram edema máximo nas primeiras 48 horas e apenas 1,6% apresentaram edema máximo nas primeiras 72 horas.

Observando-se a figura 3, da página 57, podemos afirmar que nenhum dos medicamentos apresentou uma ação antiinflamatória decisiva, pois ao contrário, seria de se esperar uma distribuição mais equitativa entre as 24 e 48 horas após as intervenções, do edema máximo.

Na tabela 17, da página 55, onde são registrados os efeitos adversos, podemos observar que o número de ocorrências foi relativamente baixo para os medicamentos em

pregados, sendo dois desses potencialmente geradores de efeitos adversos. O que mais apresentou efeitos adversos foi o A.A.S., seguido da papaína. Mas, é difícil responder se os efeitos adversos atribuídos à papaína e ao placebo não foram, na verdade, provocados pelo ácido mefenâmico, que atuou como analgésico.

VIII. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no tratamento pós-operatório dos pacientes deste ensaio, que foram submetidos à avulsão de terceiros molares inferiores retidos, usando-se como agentes da terapia medicamentosa a papaína, o A.A.S., o ácido mefenâmico e o fosfato de tetraciclina, nas condições estabelecidas no experimento, permitiu-nos as seguintes conclusões:

. A papaína mostrou-se ineficaz no controle do edema pós-operatório em cirurgias bucais.

. O A.A.S. foi mais eficaz na prevenção do edema provocado por cirurgias bucais do que o seu placebo.

. O ácido mefenâmico teve eficácia clínica no controle da dor após cirurgias bucais.

. As drogas usadas no ensaio apresentaram poucos efeitos adversos no decorrer do mesmo.

. Os ensaios clínicos, pelas suas características, inferem muitas variáveis na metodologia aplicada, sendo necessário cada vez mais ampliar as barreiras do conhecimento destas pesquisas para que se chegue à perfeição.

. As medidas bigoníacas mostraram-se significativas para a avaliação de edema pós-operatório de terceiros molares inferiores retidos.

. As medidas bizigomáticas não servem para avaliação do edema provocado pela remoção de terceiros molares inferiores retidos.

IX. RESUMO

O emprego de antiinflamatórios ~~de~~ em cirurgias bucais minimiza o edema, o trismo e a dor. Nesta pesquisa comparamos, clinicamente, em duplo-cego cruzado, os antiinflamatórios papaína e ácido acetil salicílico em cirurgia bucal. Trinta e dois pacientes sadios foram submetidos à mesma intervenção cirúrgica em duas ocasiões diferentes, e que consistiu na avulsão dos terceiros molares inferiores retidos. Os pacientes foram divididos em quatro grupos, recebendo cada grupo, no pós-operatório das intervenções, drogas diferentes, as drogas objeto do estudo e seus placebos. O parâmetro para se mensurar a ação antiinflamatória das drogas foi o edema facial. O tempo médio entre as intervenções foi controlado, variando de 18'14'' a 21'05''. A papaína não se mostrou significativa na redução dos edemas tanto em relação ao seu placebo quanto em relação ao A.A.S. O A.A.S. se mostrou significativa na redução dos edemas, somente em relação ao seu placebo.

X. ABSTRACT

The use of anti-inflammatories in the post-operative of oral surgery minimizes swelling, trismus and pain. In this work we compared by clinical double-blind crossover, papain and acetylsalicylic acid in oral surgery. Thirty two healthy patients, in two separate occasions, were submitted to the same surgery, which consisted of the surgical removal of impacted mandibular third molars: a total of sixty four operations performed. The patients were divided into four groups, receiving each group a different drug after each operation (the tested drugs and its placebos). The tested parameter was the facial swelling. The average time between operations was controlled to vary between 18'14'' and 21'05''. The papain did not show any significant reduction in facial swelling if compared to its placebo or to the ASA. ASA did show a reduction in the facial swelling only when compared to its placebo.

Keys words: papain, acetylsalicylic acid, anti-inflammatory, oral surgery, swelling, impacted teeth, double-blind.

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMA Drug Evaluations. 5^a Ed. Chicago, American Dental Association, 1983.

ANDERSEN, L.A. e GOTZSCHE, P.C. Naproxen and aspirin in acute musculoskeletal disorders a double blind, parallel study in patients with sports injuries. Pharmatherapeutica, 3(8): 531-37, 1984.

ASAD, S.I.; KEMENY, D.M. et alii. Effect of aspirin in aspirin sensitive patients. Br. Med. J. (Clin.Res.), 288 (6419): 745-48, 1984.

BAKER, L.R.I.; CATELL, W.R. et alii. (letter). Mefenamic acid-induced interstitial nephritis and renal failure. Post grad. med. J., 60(699): 82-83, 1984.

BAZERQUE, P.M.; GALMARINI, J.C. e EVANGELISTA, J.C. Prueba ciega doble sobre el efecto anti-inflamatório de enzimas proteolíticas. Medicina (B.Aires), 32: 357-62, 1972.

BEVAN, J.A. et alii. Fundamentos de Farmacologia. São Paulo, Harper e Row do Brasil, 1979. p. 200, 357-58, 202.

BJORN, H.; LUNDQUIST, C. e HJELMSTROM, D. A photographic method of measuring the volume of facial swellings. J.Dent. Child., 33: 298-308, 1954.

- BOUTSELIS, J.G. e SOLLARS, R.J. The effect of proteolytic enzymes on episiotomy pain and swelling. Ohio St. med. J., 5: 551-53, 1964.
- BURKE, D.E.; LEWIS, S.D. e SHAFER, J.A. A two-step procedure for purification of papain from extract of papase latex. Archs. Biochem. Biophys., 164(1): 30-36, 1974.
- BUSATO, M.S.S. Estudo dos efeitos colaterais dos antiinflamatórios vegetais, sobre o desenvolvimento crâniofacial de ratos. Piracicaba, 1984. [Tese (Mestrado) - U nicamp].
- CACI, F. e GLUCK, G.M. Double blind study of prednisolone and papase as inhibitors of complications after oral surgery. J. Am. dent. Ass., 93(2): 325-27, 1976.
- CASS, L.J. e FREDERICK, W.S. Experiments in relief of clinical pain with N-(2,3-xilyl) anthranilic acid. J.Pharmac. exp. Ther., 139: 172, 1963.
- COLLIER, H.O. e SWEATMAN, W.J. Antagonism by ferramates of prostaglandin F12 and slow reacting substance on human bronchial muscle. Nature, 219: 864-65, 1968.
- CORBETT, C.E. Farmacodinâmica. Rio de Janeiro, Guanabara Kogan, 1982. 6.^a ed. p. 778-93.

- DRENTH, F.; JANSONIUS, J.N.; KOEKOCK, R.; SVEN, H.M.; WOL-
THERS, B.G. Structure of papain. Nature, 218: 929- 32,
1968.
- ENGFELDT, B.; HULTH, A. e WESTERBORN, O. Effect of papain
on bone. Archs. Path., 68: 600-14, 1959.
- FIGURE-DONNO, G.; PARDINAS, M. e NEKORA, A. A dose finding
trial with piroprofen in post-operative pain after oral
surgery. J. Hosp. dent. Pract., 8: 77, 1979.
- FLOWER, R.J.; GRYGLEWSKY, R. et alii. Effects of anti-in-
flamatory drugs on prostaglandin biosynthesis. Nature
New Biology, 238: 104-6, 1972.
- FUREY, W.W. e TAN, C. Anaphylatic shock due to oral deme-
thylchlortetracycline. Ann. Intern. Med., 70: 357- 58,
1969.
- GAILLARD, C.; BOREL, G.A. et alii. Peptic lesions of the
upper digestive tract and drugs. Prospective study. Sch-
weiz Med. Wochenscha., 114(2): 56-57, 1984.
- GLICK, B. e BRUBACKER, L.J. An examination of the rate as-
say to determine the active-site normality of papain.
Analyt. Biochem., 73: 419-32, 1976.

GOODMAN, L.S. e GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro, Guanabara Kogan, 1973. 4.^a ed. p. 413-16, 1491-1514.

GRAFPE-RADFORD, S.B.; GADELEY, M.A. et alii. The effect of tromasin S.A. on facial swelling. Diastema, 7/8: 31-4, 1980.

GREEN, D.; DAVIES, R.O.; HOLMES, G.I. et alii. Fibrinolytic activity after administration of diflunisal and aspirin. A double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Haemostasis, 13(6): 394-98, 1983.

GREGORI, C. Fundamentos e normas para a utilização de drogas antiinflamatórias no âmbito da cirurgia odontológica. Ars Curandi Odont., 1(4): 26-29, 1974.

_____. Fundamentos e normas para a utilização de drogas antiinflamatórias no âmbito da cirurgia odontológica. Ars Curandi Odont., 1(5): 43-51, 1(6): 42-45, 1975.

_____. Influência do emprego da benzidamina no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bucal. São Paulo, 1973. [Tese (Livre-Docência) - USP].

HAIME, J.; KIVIRIKKO, K. et alii. Effect of tetracycline on collagen biosynthesis in cultured embryonic bones. Biochem. Pharmacol., 18: 827-35, 1969.

- HALL, R.I. e PETTY, A.H. Enteritis and colitis associated with mefenamic acid. Br. Med. J., 287: 1182, 1983.
- HOLT, H.T. Carica papaya as ancillary therapy for athletic injuries. Curr. ther. Res., 11(10): 621-24, 1969.
- INNERFIELD, I. Physiological and clinical effects of bucal given proteases. J. Am. med. Assoc., 170(8): 925-29, 1959.
- KLINE, A.H.; BLATTNER, R.J. e LUNIN, M. Transplacental effect of tetracyclines on teeth. J. Am. med. Assoc., 108-18, 1964.
- KOSS, M.C.; NAKANO, J. e RIEGER, J.A. Inhibition of prostaglandin F_{2α} induced reflex bradycardia and hypotension by meclofenamic acid. Prostaglandins, 11: 691-98, 1976.
- KVINNSLAND, S. Craniofacial skeletal changes in young rats induced by prolonged papain administration. Growth, 38(3): 381-7, 1974.
- LØKKEN, P. e SKJELBRED, P. Analgesic and anti-inflammatory effects of paracetamol evaluated by bilateral oral surgery. Br. J. clin. Pharmac., 10: 2535-2605, 1980.
- MAFFEI, W.E. Os fundamentos da medicina. 2^a parte. São Paulo, Fundo Editorial Prociencx, 1968. 1^a ed. p. 158 - 67.

- MAGNES, G.D. Proteolytic enzymes in oral surgery. J. Am. dent. Assoc., 72: 1420-25, 1966.
- MARTIN, G.J.; BRENDEL, R. e BEILER, J.M. Absorption of enzymes from the intestinal tract. Am. J. Pharm., 129: 194-97, 1957.
- Mc CLUSKEY, R.T. e THOMAS, L. The removal of cartilage matrix *in vivo* by papain. Identification of crystalline papain protease as the cause of the phenomenon. J. exper. Med., 108, 1958.
- MENKIN, apud, SPECTOR, W.G. e WILLOUGBY, D.A. The pharmacology of inflammation. Londres, The English Universities Press, 1968.
- MERKOW, L. e LALICH, J.J. Skeletal changes in suckling rats induced by prolonged administration. J. Bone Jt. Surg., 43: 670-86, 1961.
- METRO, P.S. e HORTON, R.B. Plant enzymes in oral surgery. Oral Surg., 19(3): 309-16, 1965.
- MILLER, J.M.; GODFREY, G.C. e GRINSBERG, M. Clinical experience with streptokinase administered buccally. J. Am. med. Assoc., 166: 478-81, 1958.

MONTGOMERY, E.H. Principles and mechanism of antibiotic therapy. Apud NEIDLE, E.A. e YAGELA, J.A. Pharmacology and therapeutics for dentistry. St. Louis, C.V. Mosby Co., 1980.

OHNISHI, M.; KAWAI, T. e OGAWA, N. Double blind comparison of piroxican and mefenamic acid in the treatment of oral surgical pain. Eur. J. Rheumatol. Inflamm., 6(3): 253 - 58, 1983.

OLIVEIRA e SILVA, J.R. Terapêutica: aspectos de interesse odontológico. Ars Curandi Odont., 5(9): 27-58, 1978.

OYEKAN, A.O.; LANIYONU, A.A. e ASHOROBI, R.B. Interaction between furosemid and aspirin. Gen. Pharmacol., 15(2) : 163-66, 1984.

PANZONI, E. Gli enzimi proteolitici in chirurgia orale. Riv. Ital. Stomatol., 19: 62-74, 1964.

QUIDING, H.; OIKARINEN, V. et alii. Analgesic efficacy after single and repeated doses of codeine and acetaminophen. J. clin. Pharmacol., 24: 27-34, 1984.

RANDALL, C.L. e ANTON, R.F. Aspirin reduces alcohol-induced prenatal mortality and malformations in mice. Alcoholism (N.Y.), 8(6): 513-15, 1984.

RODRIGUES, L. e ARMIJO, M. Estudio sobre algunos efectos metabólicos de la isoniazidimetiltetraciclina. Archos. Inst. Farmac. exp., 16: 35-44, 1964.

ROSA, G. Antiinflamatórios e analgésicos em Odontologia. Ars Curandi Odont., 8(2): 30-36, 1982.

ROWE, N.H.; SHEKTER, M.A. et alii. Control of pain resulting from endodontic therapy. A double blind, placebo-controlled study. Oral Surg., 50: 257-63, 1980.

_____ ; CUDMORE, C.L. e TURNER, J.L. Control of pain by mefenamic acid following removal of impacted molar. A double-blind study. Oral Surg., 51(6): 575-80, 1981.

RUDOLPH, A.H. e PRICE, E.V. Penicillin reactions among patients in venereal disease clinics. A national survey. J. Am. med. Assoc., 223: 449-501, 1973.

SANFORD, M.D.; FAVOUR, C.B. et alii. Tetracycline in genitourinary infections. New Engl. J. Med., 251(20): 810 - 13, 1954.

SAPELLI, P.L.; SFRONDINI, G. e BRUSOTTI, C. Prevenzione e terapia di alcune flogosi odontostomatologiche mediante una associazione plurienzimatica. Riv. Ital. Stomatol., 29(1-3): 79-86, 1974.

SCHRAMM, J.E.; MELSEN, B. e LA COUR, S. Papain induced changes in the cranial base of rats. Scand. J. Dent. Res., 82: 627-31, 1974.

SHIDLOWSKY, B.A.; PRIGOT, A. et alii. I. Absorption, diffusion, and excretion studies on the phosphate complex salt of tetracycline. Antibiotics A., 1957-1958. p. 459-68.

SILVA, L.C. Estudo dos efeitos colaterais dos antiinflamatórios de origem vegetal sobre a coluna vertebral de ratos. Piracicaba, 1984. [Tese (Mestrado) - Unicamp].

SILVESTRINI, B. Inquadramento della benzidamina (tantum) nella terapia degli stati infiammatori. Minerva med., 57: 4067-70, 1966.

SINCLAIR-ARAUZ, J.F. Estudo comparativo dos antiinflamatórios de origem vegetal (bromelina, escina e papaína) em cirurgia. Piracicaba, 1982. [Tese (Mestrado) - Unicamp].

SINDET-PEDERSEN, S.; PETERSEN, J.K. et alii. A double-blind randomized study of naproxen and acetylsalicylic acid after surgical removal of impacted lower third molars. Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 15: 389-94, 1986.

SKJELBRED, P.; ALBUM, B. e LØKKEN, P. Acetylsalicylic acid vs paracetamol: effects on post-operative course. Europ. J. clin. Pharmacol., 12: 257-64, 1977.

- SMITH, J.B. e WILLIS, A.L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature New Biology, 23: 235-37, 1971.
- SNIDER, G.L.; HAYES et alii. Relationship between elastolytic activity and experimental emphysema induced properties of papain preparations. An. Rev. Respir. Dis., 11(B): 254-62, 1974.
- STILWELL, G.A. e TURCK, M. Choosing alternative to penicillin. Drug Ther., 4: 77-84, 1974.
- SWEENEY, F.J. Treatment of athletic injuries with an oral proteolytic enzyme. Med. Times, August 1963.
- THOMAS, G. e WEST, G.B. Prostaglandins, kinin and inflammation in the rat. Brit. J. Pharmacol., 50: 231-35, 1974.
- THOMPSON, J.H. Apud BEVAN, J.A. Fundamentos de Farmacologia. São Paulo, Harper e Row do Brasil, 1979. 1^a ed., p. 407-B.
- THOREK, P. e PANDIT, J.K. Proteolytic enzymes in wound repair; immediate postoperative effects. Appl. ther., 6:4, 323-25, 1964.
- TURCK, M. Alternatives to penicillin. Drug ther., 6: 8 - 19, 1976.

- VALDEZ, E.V. Behandlung postoperativer schmerzen zomepi-
rac, mefenaminsaure und plazebo. Munch Med. Wschr., 124
(40): 869-70, 1982.
- VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a me-
chanism of action for aspirin-like drugs. Nature New
Biology, 231: 232-35, 1971.
- VAIDYA, A.B.; SHET, M.S. et alii. Double blind trial of
mefenamic acid, aspirin and placebo in patients with post-
operative pain. Indian J. med. Sci., 532-36, 1973.
- VINEGAR, R.; TRUAX, J.F. e SELPH, J.L. Quantitative compa-
rison of the analgesic and anti-inflammatory activities
of aspirin, phenacetin and acetaminophen in rodents. Eu-
ropean J. Pharmacol., 37: 23-30, 1976.
- WALTERS, T.H.; PRIGOT, A. e SELMAN, A.J. A clinical study
of the use of steroids for the reduction of postoperati-
ve edema in dental procedure. J. Ga. St. dent. Ass.,
1960.
- WEYMAN, J. Tetracyclines and teeth. Dent. Practner, 195 :
661-65, 1965.
- WINTER, L. e POST, A. Double-blind comparison of single o
ral dosis of oxaprozin, aspirin, and placebo for relief
post-operative oral surgery pain. J. Int. med. res., 11:
308-14, 1983.

YARINGTON Jr., C.T. e BESTLER, J.M. A double blind evaluation of enzyme preparation in postoperative patients. Clin. Med., 71(4), 1964.

ZIMMERMAN, B.G.; RYAN, M.J. et alii. Effects of the prostaglandin synthesis inhibitors endomethacin and eicosa - 5,8,11,14 . tetraynoic acid on adrenergic responses in dogs cutaneous vasculature. J. Pharm. Exp. Ther., 187 (2): 315-23, 1973.

XII. APÊNDICE

Dosagens dos componentes de TROMASIN A e B são, respectivamente:

	TROMASIN A	TROMASIN B
Cada comprimido contém:		
Papaína	20.000 U	—
Açúcar granulado	370,6 mg	380,6 mg
Amido de milho	10,272 mg	12,272 mg
Glicose líquida	28,504 mg	29,504 mg
Corante amarelo tartrazina	0,072 mg	0,072 mg
Óleo de hortelã	2,200 mg	2,200 mg
Essência de menta spicata	0,150 mg	0,150 mg
Salicilato de metila	0,074 mg	0,074 mg
Ácido esteárico em pó	4 mg	4 mg
Estearato de magnésio	1 mg	1 mg
Metilcelulose	4,2 mg	5,2 mg

Tabela 24 - Distribuição dos pacientes quanto ao número a estes consignados, e qualificação dos mesmos.

Número	Nome	Sexo	Idade	Raça
1	KCSM	Fem.	22	Br
2	ARC	Fem.	20	Ne
3	JGFN	Fem.	18	Br
4	EDG	Masc.	21	Br
5	MMA	Masc.	21	Br
6	ABMF	Fem.	19	Br
7	SM	Masc.	21	Am
8	VLS	Fem.	23	Br
9	SAM	Fem.	19	Br
10	FDL	Masc.	21	Br
11	MMTM	Fem.	17	Br
12	JAG	Masc.	23	Br
13	JPS	Masc.	15	Ne
14	ALS	Fem.	23	Br
15	LLFA	Fem.	26	Br
16	FAR	Masc.	15	Br
17	RJ	Fem.	22	Br
18	RAB	Masc.	19	Br
19	SLA	Fem.	26	Br
20	MGF	Fem.	22	Br
21	JGA	Fem.	23	Br
22	FWD	Masc.	26	Br
23	MGA	Masc.	19	Br
24	LAB	Fem.	20	Ne
25	JRVR	Masc.	18	Br
26	LO	Fem.	20	Br
27	JRS	Masc.	16	Br
28	AMP	Fem.	21	Br
29	CAPC	Masc.	17	Br
30	TD	Fem.	22	Br
31	CRO	Fem.	18	Br
32	MHO	Fem.	19	Br

**ESTUDO CLÍNICO COMPARATIVO ENTRE OS ANTIINFLAMATÓRIOS PAPAÍNA E A.A.S.
EM CIRURGIA BUCAL**

Paciente nº
Nome:
Endereço:
Sexo: Idade: Raça: Naturalidade:
Profissão:

Anamnese:

História da moléstia:

Medicamentos prescritos anteriormente:

Manifestações medicamentosas:

Exames complementares: PA TS TC
Hemograma:
Leucograma:
Urina I:

a) Pré-operatório:

b) Pós-operatório:

posologia: hora:
diagnóstico: início:
data da intervenção: término:
evolução clínica:

c) Mensuração inicial: distância bigoníaca
distância bizigônica

Mensuração pós-operatória: 1º dia - dist. bigoníaca
dist. bizigônica
Tolerância:

Observações:

2º dia - dist. bigoníaca
dist. bizigônica
Tolerância:

Observações:

3º dia - dist. bigoníaca
dist. bizigônica
Tolerância:

Observações:

4º dia - dist. bigoníaca
dist. bizigônica
Tolerância:

Observações:

Remoção de pontos: data

Alta

Exames complementares:

CONCLUSÕES: