



1150016597



FOP

T/UNICAMP M522a

CARLA MARIA DE CAMPOS MENDES

AÇÃO DO ÁCIDO SALICÍLICO E DA DAPIRONA NA RESPIRAÇÃO DE TECIDO GENGIVAL HUMANO. ESTUDO "IN VITRO".

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do Grau de Mestre em Odontologia (Bases Farmacológicas para a Terapêutica Medicamentosa).

PIRACICABA

1983

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

BIBLIOTECA

J.538

Ao meu saudoso avô JOAQUIM ALMEIDA MENDES,
pelos ensinamentos, incentivo, força e fé.

Aos meus pais **CARLOS** e **ALEIDE**, que compartilharam os meus ideais e os alimentaram, incentivando-me a prosseguir na jornada, fossem quais fossem os obstáculos, dedico esta conquista com a mais profunda admiração e respeito.

Aos meus irmãos *LUÍS EDUARDO* e *CARLOS ALBERTO*,
pela dedicação e carinho sempre presentes.

Ao Prof. *Dr.* ANTONIO CARLOS NEDER,
Coordenador Geral das Faculdades da UNICAMP,
pela orientação, apoio e incentivo que
muito contribuíram para este trabalho.

Meu respeito, amizade e
minha eterna gratidão.

À *Profª Drª* MARIA DE LOURDES G. DA GAMA,
minha inesquecível gratidão pela amizade,
compreensão e dedicação dispensada na
orientação segura e constante desta pesquisa.

AO *Prof. Dr. SAMIR TUFIC ARBEX*,
Coordenador Geral do Curso de Pós-Graduação e
Coordenador do Curso de Pós-Graduação em
Farmacologia da Faculdade de Odontologia de
Piracicaba, pela amizade, atenção, apoio e
colaboração que nos foi dedicada,
meus sinceros agradecimentos.

A G R A D E C I M E N T O S

Ao *Prof. Dr. JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI*, Magnífico Reitor da Un
versidade Estadual de Campinas, pelo incentivo àque-
les que se dedicam ao ensino e à pesquisa.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa de seu Di
retor *Prof. Dr. LUIZ VALDRIGHI* e seu associado *Prof.*
Dr. SIMONIDES CONSANI.

Ao *Prof. Dr. AMADO LEONÍSIO DE AZEVEDO*, pela colaboração, ami-
zade e apoio durante o curso.

Aos professores da Área de Farmacologia: *JOSÉ RANALI*, *THALES*
ROCHA DE MATTOS FILHO, *JOÃO LEONEL JOSÉ*, *JONAS VAZ*
ARRUDA, *EDUARDO DIAS DE ANDRADE*, pela atenção e ami-
zade constante durante o transcorrer do curso.

Aos demais professores, a minha gratidão, pois além de ensi-
namentos, suas lições incluíram amizade e compreen-
são.

Ao meu tio *ANTONIO TÉRCIO DE CAMPOS MENDES*, pelo incentivo i
nicial desta caminhada.

Aos **COLEGAS** do curso de Pós-Graduação, com os quais tivemos juntos tantas horas e carregamos a marca das experiências comuns que tivemos, nossa eterna gratidão, pelo carinho e amizade em todos os momentos.

À amiga e secretária do Curso de Pós-Graduação, **SUELI DUARTE DE OLIVEIRA SOLIANI**, pela amizade e dedicação profissional.

À equipe da Biblioteca da FOP, pela atenção dispensada e, particularmente à **Sr^a IVANY DO CARMO GUIDOLIN GEROLA**, nossos sinceros agradecimentos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pesquisa de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio concedido durante a realização deste trabalho.

Ao **Sr. MOISÉS JOSÉ MARIA DA SILVA**, pela dedicação e atenção dispensada nos laboratórios de Farmacologia.

Aos funcionários da FOP, nossos agradecimentos pela dedicação, pela amizade ou pelo simples convívio ao longo desses anos.

Ao Sr. **ADÁRIO CANGIANI**, pela elaboração e montagem do material didático.

A todos aqueles que nos auxiliaram de forma sincera para a realização deste trabalho, o mais profundo agradecimento.

"A nossa amizade àqueles que nos quiseram bem, o nosso perdão àqueles, que por motivos alheios a nossa vontade não nos compreenderam."

Í N D I C E

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	1
. Salicilatos.....	3
. Derivados da pirazolona.....	4
. Respirometria.....	6
2. PROPOSIÇÃO.....	10
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
3.1. Material utilizado.....	12
3.2. Transporte do material.....	12
3.3. Obtenção das fatias de tecido gengival.....	13
3.4. Respirometria.....	13
3.5. Seqüência do experimento.....	14
3.6. Sistematização da experiência.....	15
. Tratamentos.....	16
3.7. Determinação da massa seca.....	18
3.8. Drogas utilizadas.....	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
. Gráfico I.....	21
. Gráfico II.....	24
. Gráfico III.....	26
. Gráfico IV.....	28
. Gráfico V.....	30
5. RESUMO E CONCLUSÕES.....	33
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A dor é compreendida como um sinal de periculosidade para o organismo.

É de grande importância o controle da dor intensa, pois tranqüiliza as desordens emocionais e evita lesões em órgãos como o coração e os rins, apesar de ser um paradoxo, a dor é parte de um mecanismo de defesa do organismo.

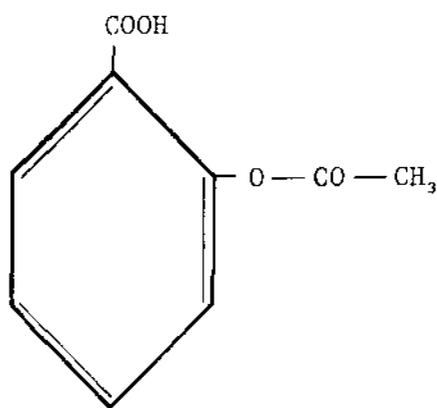
Devido a esse mecanismo, deve-se ter cuidados na escolha da medicação analgésica-antitérmica adequada, por causa da complexidade de mecanismo de ação e conseqüentes contra-indicações dos medicamentos.

Na Odontologia, onde foi feita pesquisa, é uma das partes da clínica médica que tem oportunidade e necessidade do uso de analgésicos, tendo como agente auxiliar, indispensável os analgésicos-antitérmicos.

Nesta pesquisa utilizou-se como drogas analgésicas-antipiréticas a Aspirina (derivada do ácido salicílico) e a Novalgina (derivado da pirazolona), que são medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central e Periférico.

SALICILATOS

Os salicilatos são agentes analgésicos-antipiréticos e antiinflamatórios úteis, e a aspirina é o protótipo deste grupo.



Estrutura química do ácido acetilsalicílico.

Em 1899, a aspirina (ácido acetilsalicílico) foi introduzida na medicina por DRESER. Rapidamente os salicilatos sintéticos substituíram, por completo, os compostos mais dispendiosos obtidos de fontes naturais.

Apesar dos salicilatos apresentarem uma herança antiga e sejam usados de forma casual, eles continuam a ser o protótipo de droga não-esteroidal antiinflamatória e anti-reumática, e ainda servem de padrão com o qual os agentes mais novos são comparados.

A aspirina (AAS) tem um espectro amplo de atividades farmacológicas. Nas concentrações terapêuticas (0,5-2,0 mM), os salicilatos desacoplam a fosforilação oxidativa na mitocôndria, e, em concentrações mais altas, eles podem inibir as enzimas oxidativas celulares, evitar a ativação das cininas através da formação de enzimas e antagonizar os seus efeitos periféricos.

A metabolização dessas drogas acontece principalmente no fígado e os produtos de conjugação e oxidação são eliminados pelos rins.

Desta maneira, os salicilatos aumentam o consumo de O₂ e a produção de CO₂ em animais de experimentação e no homem. Este efeito dos salicilatos ocorre principalmente no músculo esquelético e é resultado do desacoplamento da fosforilação oxidativa induzida pelos salicilatos, e é equilibrado pelo aumento da profundidade de respiração e da frequência.

A aspirina inibe a produção de prostaglandinas, bloqueando o sistema enzimático "biossintetase da prostaglandina" (Ciañcio).

Os salicilatos agem no bulbo estimulando diretamente o centro respiratório, provocando hiperventilação, por aumento da profundidade e da frequência respiratória.

O aumento do consumo de oxigênio induzido pelos salicilatos é devido a sua ação dissociada, levando a au

mento de oxidação para compensar a relativa ineficiência dos mecanismos fosforilativos. Devido a esses problemas, os salicilatos devem ser cuidadosamente administrados em pacientes com problemas cardiovasculares.

A aspirina altera a agregação plaquetária, isto é, inibe a agregação das plaquetas, mesmo em pequenas doses, quer "in vitro" quer "in vivo". Cerca de 300 mg de aspirina podem produzir um efeito antiagregante que ainda é detectável 4 a 6 dias após a ingestão da droga.

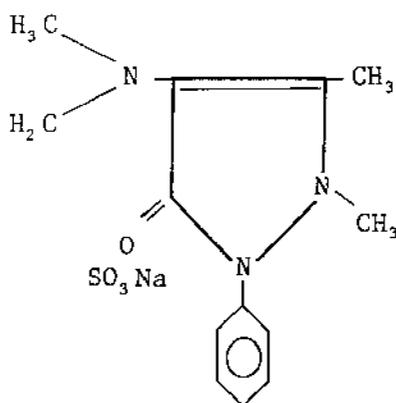
O modo de ação da aspirina, ao bloquear a agregação das plaquetas, e seu significado na prevenção da trombose estão sendo investigados. Parece que a aspirina bloqueia a liberação do ADP (adenosina-difosfato) induzida pelo colágeno, e esse efeito pode explicar sua ação inibitória sobre a agregação das plaquetas. Contudo, essa propriedade pode ser prejudicial quando a aspirina é administrada a pacientes portadores de problemas circulatórios, pois pode provocar o despreendimento de pequenos coágulos capazes de provocar embolia cerebral.

DERIVADOS DA PIRAZOLONA

A antipirina foi o primeiro representante deste grupo, introduzida na terapêutica em 1884, como analgésio-

co e antipirético, que são as notáveis propriedades deste grupo.

Após, outros derivados da pirazolona foram sintetizados, como por exemplo, a dipirona (ou metapirona ou ainda metilmelubrina), que tem como um dos produtos principais, a novalgina (1-fenil-2,3-dimetil pirazolona 4-metilamino metanal-sulfoxilato de sódio), que foi utilizada nesta pesquisa.



Fórmula estrutural da dipirona.

A metapirona tem como principais ações, a analgesia e antipirese, com ação semelhante à dos salicilatos, levando em conta que a analgesia, apesar de mecanismo complexo, seria devida a depressão de centros talâmicos, não havendo comprometimento cortical.

Parte da eficácia destas substâncias pode ser

devida, como no caso dos salicilatos, aos seus efeitos anti-inflamatórios.

O efeito antitérmico, como em outros grupos, é devido a um aumento do desperdício calórico governado pelo centro termorregulador.

A metapirona é tão eficaz na febre reumática quanto os salicilatos, sendo as doses eficazes menores que a dos salicilatos e com a vantagem de não produzirem distúrbios gástricos; ela é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal do homem.

A metabolização da metapirona é mais rápida que a da antipirina; sua eliminação se dá principalmente por via renal na forma livre ou metabolizada e conjugada a ácido glicurônico ou sulfúrico.

A metapirona pode ser administrada a pacientes de qualquer idade e mesmo nas gestantes.

Nos pós-operatórios cruentos, não apresenta a desvantagem dos salicilatos que por sua ação antiplaquetária, provocam hemorragia secundária.

RESPIROMETRIA

Quanto à respirometria, neste estudo foi adotada a técnica manométrica de Warburg para a determinação do consumo de oxigênio.

De acordo com UMBREIT (1951), a técnica baseia-se no fato de que, a uma dada temperatura e mantendo-se constante o volume de um gás, qualquer modificação na quantidade desse gás pode ser medida pelas variações da pressão que ele apresentar.

Os valores resultantes do consumo de oxigênio são principalmente expressos como quocientes metabólicos (QO_2), os quais fornecem a quantidade de oxigênio em microlitros consumidos, por um miligrama de peso seco de tecido, por hora.

Foi verificado por FISHER e col. (1961), que embora o QO_2 não especifique detalhes bioquímicos, ele expressa, de uma maneira geral, alguns aspectos superficiais do metabolismo respiratório. Ele é mais especialmente usado para indicar o caráter de substâncias nutricionais, que sofrendo oxidação intracelular, fornecem uma relação numérica entre a quantidade de O_2 consumido e o CO_2 excretado.

ZAJCEK e KINDLOVÁ (1972), baseados em trabalhos anteriores, reafirmaram tornar-se possível, na respirometria, avaliar a intensidade do metabolismo respiratório no interior dos tecidos, de acordo com os valores de oxigênio consumido.

BOABAID e col. (1978), utilizando o método preconizado por KIRK (1950) e MANHOLD e col. (1960), usaram pequenas quantidades de tecidos, com aproximadamente 10 mg de peso úmido, para determinação de QO_2 . Verificaram que as 36 a

mostras de tecido gengival humano, submetidos à respirometria, apresentaram um $\dot{V}O_2$ médio igual a $1,39 \pm 0,46 \mu\text{l}/\text{mg}/\text{h}$, valores comparáveis a resultados anteriormente relatados.

As pesquisas realizadas por MORGAN e col. (1966), sobre o consumo de O_2 da gengiva humana, revelaram que esse tecido possui uma pequena taxa respiratória. Entretanto, a presença de inflamação nesse tecido provoca um aumento no gasto de O_2 , com exceção feita aos tecidos com predominante degeneração.

Segundo GLIKMAN e cols. (1949), o consumo de O_2 pela gengiva humana sadia é mensurável pela técnica manométrica de Warburg. Constataram que em gengiva com inflamação crônica, com proliferação do tecido conjuntivo e epitelial, há uma tendência para o aumento do consumo de O_2 em comparação com a gengiva sadia. Na gengiva essencialmente degenerada e necrótica foi verificada uma tendência para diminuição deste consumo.

MANHOLD e col. (1963), estudando a utilização de oxigênio nas diversas fases da inflamação e reparação do tecido gengival humano, concluíram que a utilização do oxigênio é muito maior na fase pré-proliferativa e proliferativa com reparação tecidual do que na fase degenerativa.

PROPOSIÇÃO

2. PROPOSIÇÃO

O presente trabalho tem por objetivo verificar o consumo de oxigênio na respiração de tecido gengival humano "in vitro", sob a influência da aspirina e da dipirona, isoladamente ou sob influência de outras drogas.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. MATERIAL UTILIZADO

Utilizou-se neste trabalho fatias de tecido gengival humano. Essas fatias foram obtidas, segundo o método preconizado por PAUL (1961).

O tecido gengival foi obtido nas clínicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

A bactéria utilizada nesta pesquisa, foi o *Streptococcus* sp., obtido da cavidade oral.

3.2. TRANSPORTE DO MATERIAL

Obtido o material, este foi imediatamente colocado em frascos, contendo solução fisiológica à baixa temperatura. Esses frascos foram colocados em um recipiente isotérmico contendo gelo, e assim transportados para o laboratório de farmacologia.

3.3. OBTENÇÃO DAS FATIAS DE TECIDO GENGIVAL

No laboratório, antes que se procedessem as etapas recomendadas pela técnica respirométrica, essas fatias de tecido gengival humano, foram mantidas em solução fisiológica à baixa temperatura, a fim de inibir possíveis reações enzimáticas que por acaso ocorressem no intervalo de tempo, em que se procediam as etapas recomendadas pela técnica de Warburg. Nessas condições, o tecido gengival foi cortado com uma tesoura, para se obter fatias de tecido, segundo o método preconizado por PAUL (1961). Preparado o material, este foi lavado em solução fisiológica, com a finalidade de se eliminar o maior número possível de hemáceas, que por ventura pudessem interferir nos resultados do experimento.

3.4. RESPIROMETRIA

Foi usada a técnica manométrica de Warburg (método direto), à 37°C, com agitação de 80 ciclos por minuto, tendo como fase gasosa o ar atmosférico (UMBREIT, 1951).

3.5. SEQÜÊNCIA DO EXPERIMENTO

As fatias de tecido gengival foram colocadas no compartimento principal dos frascos de Warburg, juntamente com 2,5 ml de solução de Krebs-Ringer-Fosfato. No poço central de cada frasco, foram colocados 0,2 ml de solução KOH à 20%, onde também já se encontrava pedaços enrolados de papel de filtro para absorção de CO₂ formado durante a respiração do tecido.

Durante esta fase do preparo experimental, os frascos continuaram mantidos em recipientes contendo gelo.

Tomou-se o cuidado de se determinar o pH inicial de cada tratamento, antes de serem feitas as leituras manométricas.

Feito isto, os frascos referentes a cada tratamento foram conectados aos seus respectivos manômetros e colocados no respirômetro de Warburg, à temperatura de 37°C; (com exceção de um dos tratamentos onde elevou-se a temperatura à 41°C,) com agitação de 80 ciclos por minuto, e deixados por 20 minutos, para que ocorresse a homogeneização, antes de se proceder à primeira leitura. Tomou-se este cuidado, para que se estabelecesse igualdade de temperatura entre o banho e os tratamentos, além de favorecer um maior contato das fatias de tecido com os meios de suspensão.

As leituras manométricas foram efetuadas a intervalos de 10 minutos, num total de duas horas.

3.6. SISTEMATIZAÇÃO DA EXPERIÊNCIA

Com volume total de 3,6 ml, cada tratamento foi estabelecido na seguinte forma:

a) Solução-tampão Krebs-Ringer-Fosfato (pH = 7,4) (DAWSON e col., 1959).....	2,5 ml
b) Massa úmida de tecido gengival.....	0,7 ml
c) Solução KOH à 20% (poço central do frasco).....	0,2 ml
d) Componente variável conforme o tra- tamento.....	<u>0,2 ml</u>
VOLUME TOTAL.....	3,6 ml

A quantidade de tecido utilizado, foi de 0,7 ml, corresponde aproximadamente a 500 mg de massa úmida de tecido, quantidade essa recomendada por FISHER (1973).

TRATAMENTOS

O experimento constou dos seguintes tratamentos:

Tratamento 1: Endógeno

a + b + c + 0,2 ml de solução-tampão Krebs-Ringer-Fosfato

Tratamento 2: Ácido acetilsalicílico à 37°C e à 41°C

a + b + c + 0,2 ml de solução de ácido acetilsalicílico

Tratamento 3: Dipirona à 37°C e à 41°C

a + b + c + 0,2 ml de solução de dipirona

Tratamento 4: Ácido acetilsalicílico + *Streptococcus* sp.

a + b + c + 0,2 ml de solução de ácido acetilsalicílico
+ *Streptococcus* sp.

Tratamento 5: Dipirona + *Streptococcus* sp.

a + b + c + 0,2 ml de solução de dipirona + *Streptococcus* sp.

Tratamento 6: Ácido acetilsalicílico + *Streptococcus* sp. + Am
picilina

a + b + c + 0,2 ml de solução de ácido acetilsalicílico
+ *Streptococcus* sp. + Ampicilina

Tratamento 7: Dipirona + *Streptococcus* sp. + Ampicilina

a + b + c + 0,2 ml de solução de dipirona + *Streptococ-*
cus sp. + Ampicilina

Tratamento 8: Ácido acetilsalicílico + Ampicilina + Ácido
clorídrico

a + b + c + 0,2 ml de solução de ácido acetilsalicílico
+ Ampicilina + Ácido clorídrico

Tratamento 9: Dipirona + Ampicilina + Ácido clorídrico

a + b + c + 0,2 ml de solução de dipirona + Ampicilina
+ Ácido clorídrico

Feita as leituras manométricas, foram realiza-
das as seguintes operações, em cada um dos frascos dos dife-
rentes tratamentos:

1. retirou-se o papel de filtro embebido com KOH, por meio de
pinça;

2. determinação dos valores finais dos pHs no meio de suspensão;
3. transferência do material para cadinhos de porcelana.

3.7. DETERMINAÇÃO DA MASSA SECA

Após as observações manométricas foram determinadas as massas secas de tecido gengival, para posterior determinação dos valores de QO_2 (quantidade de oxigênio em microlitros consumidos por um miligrama de peso seco de tecido, por hora).

Para a determinação da massa seca, o material contido nos cadinhos de porcelana foi mantido em estufa à 100°C, durante 48 horas, esfriado em dessecador e pesado em balança analítica, Mettler, do tipo H15, com sensibilidade de um décimo de miligrama.

3.8. DROGAS UTILIZADAS

a) Ácido acetilsalicílico - Aspirina®	
(Bayer do Brasil S/A).....	0,5%
b) Dipirona - Novalgina®	
(Hoechst do Brasil).....	0,5%
c) Ampicilina	
(Lepetit S/A).....	0,5%
d) Ácido Clorídrico	
(Merck Brasil S/A Produtos Farmacêuticos).....	0,001%
e) Hidróxido de Potássio P.A.	
(Reagen - Quimbrás Ind. Químicos Ltda).....	20%
f) Cloreto de Sódio P.A.	
(Quimbrás Ind. Químicas Ltda).....	0,9%
g) Cloreto de Potássio	
(Quimbrás Ind. Químicas Ltda).....	1,15%
h) Cloreto de Cálcio	
(Merck Brasil S/A Produtos Farmacêuticos).....	1,12%
i) Sulfato de Magnésio	
(Quimbrás Ind. Químicas Ltda).....	3,8%

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

GRÁFICO I

No gráfico I, curva 1, onde temos o ácido acetil salicílico mais tecido gengival, observamos:

O consumo de O_2 pelos tecidos gengivais em contato com AAS foi maior do que quando em contato com igual concentração de Dipirona.

Este aumento do consumo de O_2 e conseqüente aumento da produção de CO_2 , faz com que a curva tecidual se retarde.

Nas concentrações terapêuticas (0,5 a 2,0 mM), os salicilatos desacoplam a fosforilação oxidativa na mitocôndria, e, em concentrações mais altas, eles podem inibir enzimas oxidativas celulares, evitar a ativação das cininas através da formação de enzimas e antagonizar os seus efeitos periféricos.

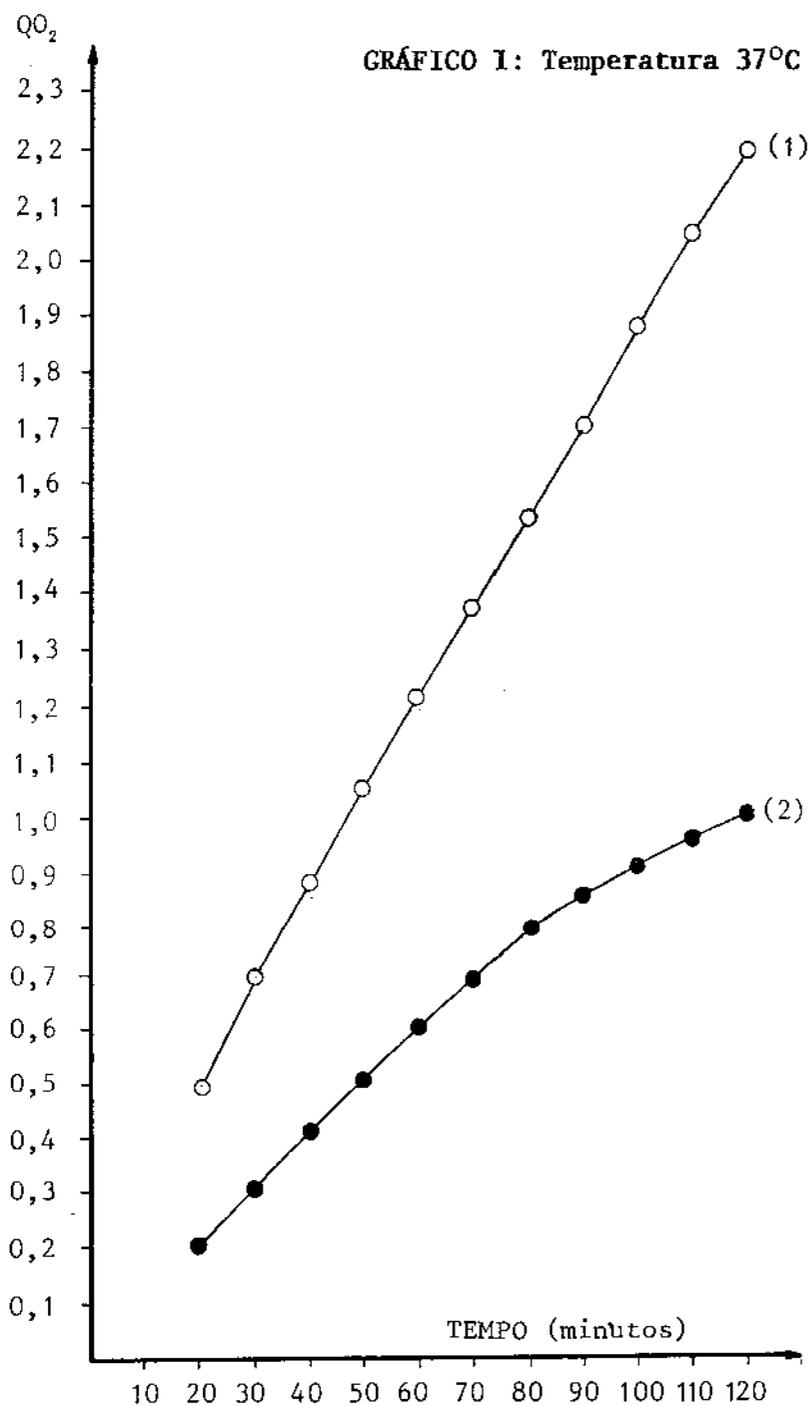
A metabolização dessas drogas acontece principalmente no fígado e os produtos de conjugação e oxidação são eliminados pelos rins.

Desta maneira os salicilatos aumentam o consumo de O_2 e a produção de CO_2 . Isto já foi comprovado por SMITH (1959), experimentalmente e no homem.

Por outro lado, a curva dois (2) mostra o que ocorre quando o tecido gengival é posto em contato com a Dipirona.

O consumo de O_2 pelos tecidos é menor que na curva um (1). Isto ocorre por vários motivos, indo desde o pH mais elevado da Dipirona até sua metabolização que é mais rápida que o do salicilato. Sua eliminação se dá principalmente por via renal na forma livre ou metabolizada e conjugada a ácido glicurônico ou sulfúrico.

Clinicamente, por provocar menor perda de O_2 pelos tecidos e conseqüente menor produção de CO_2 , a Dipirona é a indicada em pacientes de qualquer idade inclusive às crianças e gestantes.



○ Tecido gengival humano mais A.A.S.

● Tecido gengival humano mais Dipirona

Curvograma relativo aos valores médios de QO₂ em função do tempo.

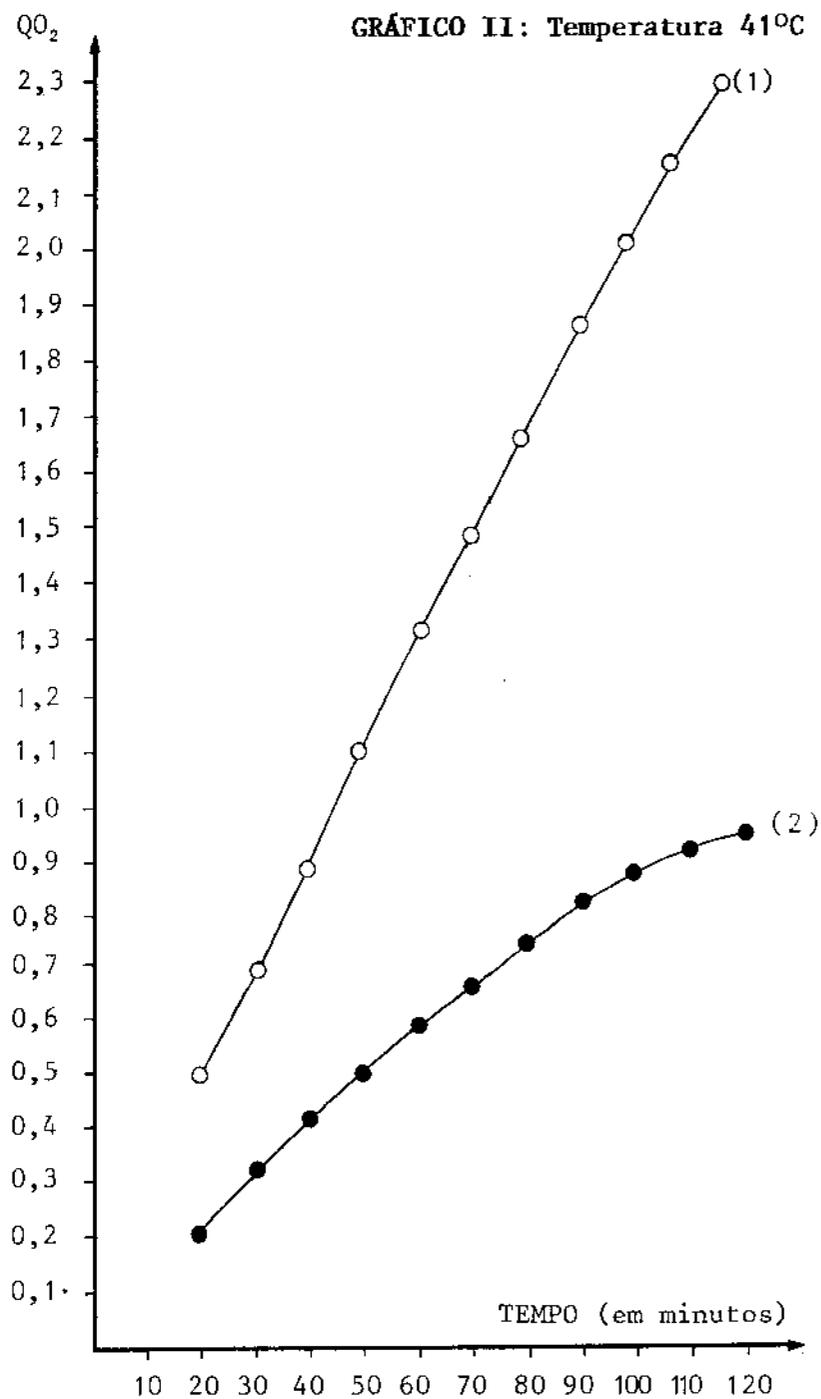
QO₂ = consumo de oxigênio.

GRÁFICO II

Na curva um (1) do gráfico II, com a experimentação à 41°C, verificou-se que os tecidos gengivais consumiram mais O₂ do que em idênticas condições à 37°C, isto é o que ocorre clinicamente quando os salicilatos são administrados em pacientes com hipertermia.

Mesmo possuindo efeitos antitérmicos, os salicilatos, pelos motivos já expostos na discussão do gráfico I, fazem com que aumente o consumo de O₂ e a produção de CO₂, com efeitos sistêmicos indesejáveis.

Quando os tecidos gengivais entraram em contato com a Dipirona, com o sistema à 41°C, o que se observou foi uma redução do consumo de O₂ pelos tecidos com conseqüente diminuição de CO₂. Este fato pode ser explicado clinicamente pela ação antitérmica enérgica da Dipirona e principalmente por aumentar o metabolismo respiratório no interior dos tecidos (curva 2).



○ Tecido gengival humano mais AAS

● Tecido gengival humano mais Dipirona

Curvograma relativo aos valores médios de QO₂ em função do tempo.

QO₂ = consumo de oxigênio

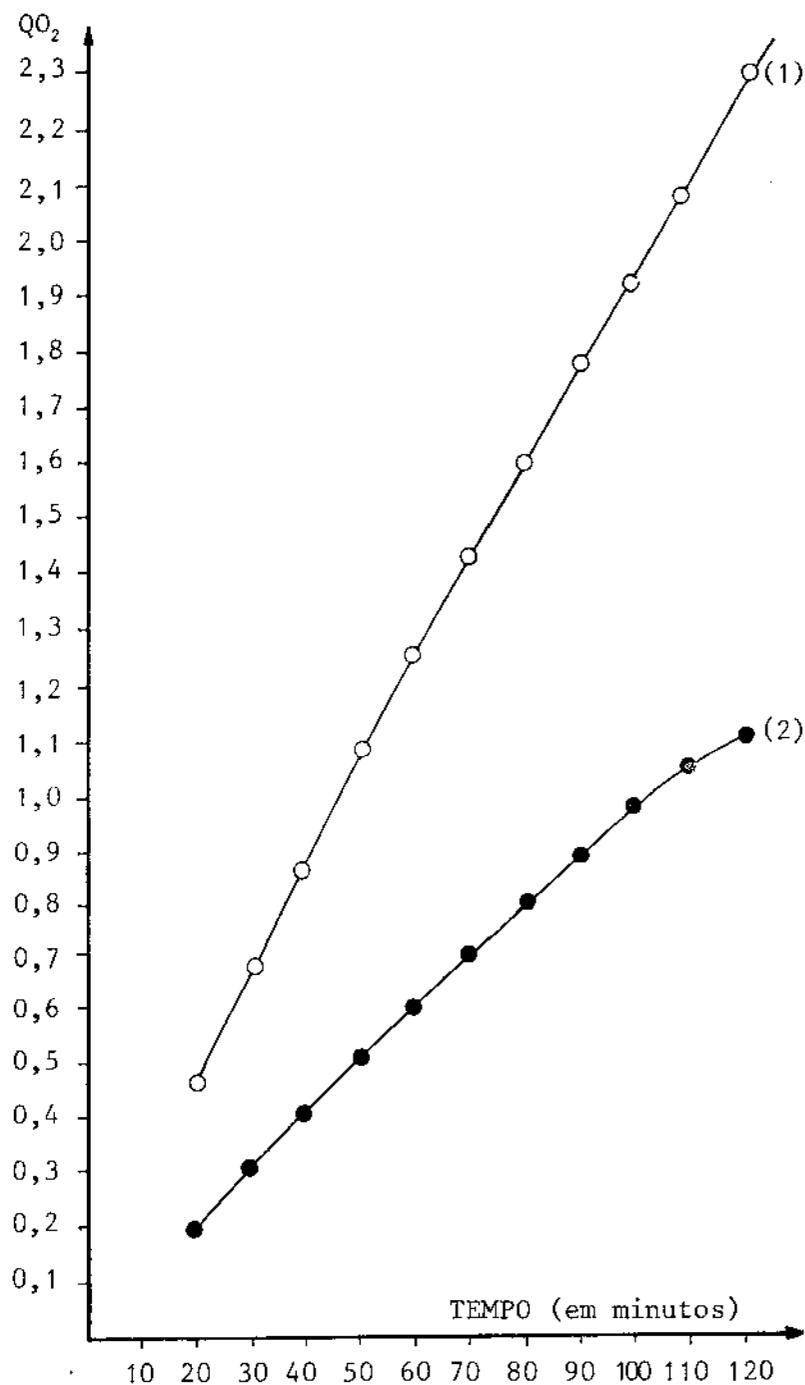
GRÁFICO III

No gráfico III, associou-se tecido gengival, ácido acetilsalicílico e colocou-se essa mistura em contato com *Streptococcus* sp.

O resultado mostra que experimentalmente o consumo de O₂ pelos tecidos, foi maior do que o verificado nos gráficos I e II, onde o consumo de O₂ já era grande. Os *Streptococcus* em contato com o substrato ácido, além de facilitar seu crescimento, dificulta o mecanismo de defesa inflamatório do organismo.

No mesmo gráfico III, a curva 2, nos mostra um consumo de O₂ semelhante ao gráfico I, curva 2. Assim mesmo em presença dos *Streptococcus*, o consumo de O₂ e produção de CO₂ não se alterou devido à ação enérgica antiinflamatória e anti-térmica de Dipirona. A metabolização rápida de dipirona leva vantagem na clínica médica sobre os salicilatos, combatendo assim os efeitos secundários provocados pelos *Streptococcus*, o que leva os tecidos a um consumo maior de O₂.

GRÁFICO III: Temperatura 37°C



○ Tecido gengival humano mais *Streptococcus* sp. mais AAS (2 mg à 37°C).

● Tecido gengival humano mais *Streptococcus* sp. mais Dipirona (2 mg à 37°C).

Curvograma relativo aos valores médios de QO₂ em função do tempo.

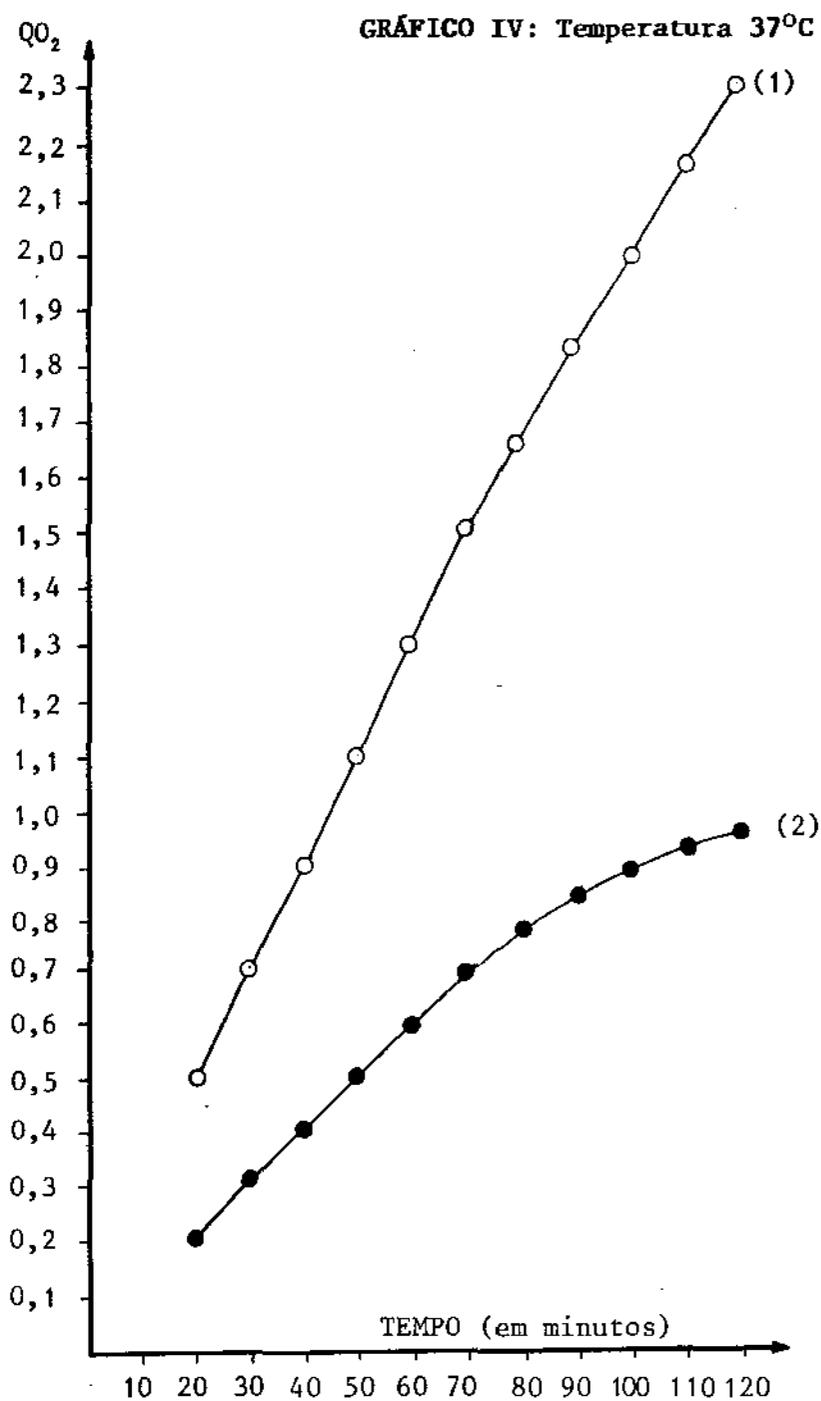
QO₂ = consumo de oxigênio

GRÁFICO IV

No gráfico IV, curva 1, foi adicionado à mistura tecido gengival mais ácido acetilsalicílico mais *Streptococcus* sp. um antibiótico, a ampicilina.

O consumo de O₂ não se alterou, quando comparado ao gráfico I, curva 1.

Por outro lado na curva 2, vemos que a Dipirona em contato com tecido gengival com ampicilina, teve um consumo de O₂ e conseqüente produção de CO₂, bem menores. Este fato é explicado pela ação maior da ampicilina sobre os *Streptococcus* em um meio menos ácido. A Dipirona empresta ao sistema um pH mais elevado do que o ácido acetilsalicílico, facilitando a ação e o efeito de ampicilina que sofre com isso menor inativação. Este fato pode ser repetido com outros antibióticos em idênticas condições.



○ Tecido gengival humano mais ampicilina mais AAS mais *Streptococcus* sp.

● Tecido gengival humano mais ampicilina mais Dipirona mais *Streptococcus* sp.

Curvograma relativo aos valores médios de QO₂ em função do tempo.

QO₂ = consumo de oxigênio

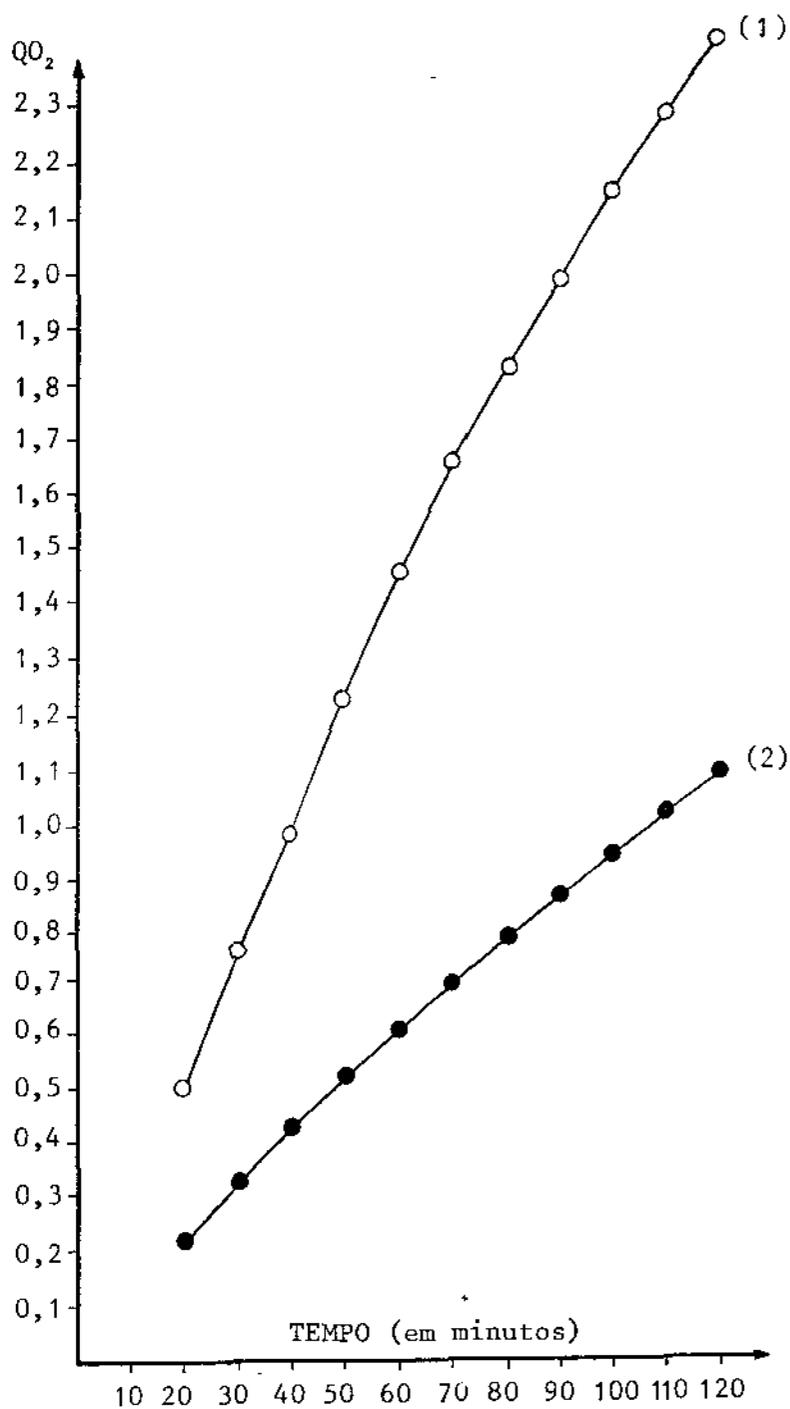
GRÁFICO V

7.538

No gráfico V, curva 1, vemos um consumo exagerado de O_2 , quando o ácido acetilsalicílico é adicionado ao tecido gengival mais ampicilina mais ácido clorídrico. O sinergismo ácido provocado pela associação ácido acetilsalicílico mais ácido clorídrico, faz com que o tecido gengival consuma O_2 em grande quantidade. Clinicamente essa experiência respirométrica vem mostrar o que ocorre quando administramos ácido acetilsalicílico, por via oral em pacientes com pH gastrointestinal baixo, sem falarmos nos pacientes com gastrite ou nos portadores de úlceras diversas.

Por outro lado na curva 2, o consumo de O_2 não se alterou quando comparado ao gráfico I, curva 2, mostrando que a Dipirona não sofre alteração em contato com pH baixo, sendo por isso mesmo indicado para pacientes com problemas gastrointestinais, com repercussão no pH. Esta é a razão principal da não-efetividade dos antibióticos em contato com pH ácido, conforme podemos verificar no gráfico IV e agora mais acentuado no gráfico V.

GRÁFICO V: Temperatura 37°C



○ Tecido gengival humano mais ácido clorídrico a 0,001% mais AAS mais ampicilina.

● Tecido gengival humano mais ácido clorídrico a 0,001% mais Dipirona mais ampicilina.

Curvograma relativo aos valores médios de QO₂ em função do tempo.

QO₂ = consumo de oxigênio

RESUMO E CONCLUSÕES

5. RESUMO E CONCLUSÕES

Trabalhou-se nesta pesquisa com tecido gengival humano, pelo processo respirométrico de WARBURG.

Os cortes gengivais foram associados a duas drogas analgésica-antitérmica e antiinflamatória: O ácido acetilsalicílico (Aspirina®) e a dipirona (Novalgina®).

Ao longo dos experimentos foram adicionados às preparações iniciais, outras variantes tais como: alteração da temperatura, adição de antibióticos,, microrganismos (*Streptococcus* sp.) e aumento da acidificação tecidual.

Verificou-se que o consumo de oxigênio pelo tecido gengival a temperatura de 37°C, em presença do ácido acetilsalicílico foi maior do que o consumo de oxigênio quando em contato com igual concentração de dipirona, na mesma temperatura.

Alterando-se a temperatura do meio experimental para 41°C, verificou-se que o consumo de oxigênio pelo tecido gengival em presença de salicilato foi maior do que aquele à temperatura de 37°C.

Já o consumo de oxigênio pelo tecido gengival em presença da dipirona à 41°C foi menor do que o consumo à 37°C.

A associação de microrganismos (*Streptococcus*

sp.) ao tecido gengival mais ácido acetilsalicílico, mostrou um aumento de consumo de oxigênio pelo tecido, maior do que aquele verificado nos casos anteriores (tecido gengival mais ácido acetilsalicílico).

Já esta associação de *Streptococcus* sp. em contato com dipirona, não alterou o consumo de oxigênio pelo tecido gengival, isto é, o consumo foi semelhante àquele apresentado pelo tecido mais dipirona à 37°C.

Adicionando-se um antibiótico, a Ampicilina, ao tecido gengival mais *Streptococcus* sp. mais ácido acetilsalicílico, verificou-se que o consumo de oxigênio não se alterou em comparação ao mesmo tratamento sem as presenças de ampicilina e de microrganismos.

Este mesmo tratamento em presença da dipirona mostrou um consumo de O₂ e conseqüente produção de CO₂ bem menores.

A acidificação do meio experimental com ácido clorídrico, mostrou que o consumo de oxigênio pelo tecido gengival mais ampicilina mais ácido acetilsalicílico, foi bastante aumentado.

Por outro lado esse mesmo tratamento agora em presença de dipirona, não alterou o consumo de oxigênio, quando comparado o tratamento onde se empregou somente o tecido gengival mais dipirona.

Os resultados mostram efetivamente ser a Dipirona (Novalgina®) uma medicação segura e eficiente no controle da temperatura corpórea e analgésica, além de ser compatível com pH baixo e associação com antibióticos. Sua indicação terapêutica pode ser estendida às crianças, idosos e gestantes, sem o perigo das contra-indicações acusadas com o uso, em idênticas condições, dos salicilatos.

A cura tecidual mais rápida, a compatibilidade com meio ácido, principalmente na presença de microrganismos, confere à Dipirona (Novalgina®), a certeza de ser a medicação de eleição como antitérmico e analgésico. Finalmente o consumo menor de oxigênio pelos tecidos e a conseqüente menor produção de CO₂, dá ao clínico a confiabilidade de manusear uma medicação segura e eficaz, quando comparada aos salicilatos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOABAID, K.; BRANDÃO, D.; CURIAL, O.; CAMPELLO, A.P. Respiration of bovine gingival epithelium action of diphemylhydantoin. J. Periodont. Res., 11(4): 230-4, July 1978.
2. CIANCIO, S.G. Pharmacotherapy. I: Non-narcotic analgesics. Dent. Clin. N. Am., 22(1): 116, Jan. 1978.
3. DAWSON, R.M.C.; ELLIOTT, D.C.; ELLIOTT, W.H.; JONES, K.M. Data for biochemical research. 2.ed. Oxford, Clarendon Press, 1959. p.507.
4. FISHER, A.K. Relation of body mass to respiration in rodent incisor pulp. J. dent. Res., 52(1): 127-30, Jan./Feb. 1973.
5. _____ & SCHWAB, C. The endogenous respiratory quotient of bovine dental pulp. J. dent. Res., 40(2): 346-51, 1961.
6. GLICKMAN, I.; TURESKY, S.; HILL, R. Determination of oxygen consumption in normal and inflamed human gingiva using the Warburg technic. J. dent. Res., 28(1): 83-94, 1949.

7. GOTH, A. Drogas analgésicas, não narcóticas e antiinflamatórias. In: _____. Farmacologia médica. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1975. cap.26, p.319.
8. KIRK. 1950. Apud MANHOLD JR., J.H.; BOLDEN, T.E.; KATZ, S., op. cit. ref. 11.
9. LIMONGI, J.P. Drogas que influenciam a termorregulação. In: CORBETT, E. Elementos de farmacodinâmica. 2.ed. São Paulo, Artes Médicas, 1966. cap.17, p.288-91, 297-9.
10. MANHOLD JR., J.H. & VOLPE, A.R. Effect of inflammation in the absense of proliferation on the oxygen consumption of gingival tissue. J. dent. Res., 42(1): 103-9, Jan./Feb. 1963.
11. _____; BOLDEN, T.E.; KATZ, S. Microrespirometer technic for study of human gingival tissue. Preliminary report. J. dent. Res., 39(4): 746-7, July/Aug. 1960 (Abstract).
12. MIYAHARA, J.T. & KARLER, R. Effect of salicylate in oxidative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragments. Biochem. J., 97: 194-8, 1965.

13. MORGAN, R.E. & WINGO, W.J. The oxygen consumption of gingival cravicular epithelium. Oral Surg., 22: 257-50, Aug. 1966.
14. NEDER, A.C. *et alii*. Vantagens do uso da Novalgina em clínica. Revta paul. Odont. (n.esp.): 16-28, 1982.
15. PAUL, J. Cell and tissue culture. 2.ed. Edinburgh, Livingstone, 1961. p.312.
16. PAULUS, H.E. Agentes analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios. In: BEVAN, J.A. *et alii*. Fundamentos da farmacologia: introdução aos princípios de ação das drogas. São Paulo, Harper & Row do Brasil, 1979. p.200-2.
17. SAKATE, M. Analgésicos antipiréticos. In: ZANINI, A.C. & OGA, S. Farmacologia aplicada. São Paulo, Atheneu - Ed. USP, 1979. cap.17, p.257-60, 262-3.
18. SMITH, M.J.H. Salicylates and metabolism. J. Pharm. Pharmacol., 11: 705- 20, 1959.
19. TERRA, O.S. Influência da clorexidina na respiração de tecido gengival bovino. Estudo "in vitro". Piracicaba, 1981. [Tese (Mestrado em Ciências) - FOP].

20. UMBREIT, W.W.; BURNIS, R.H.; STAUFFER, J.F. Manometric techniques and tissue metabolism. 2.ed. Minneapolis, Burgess Publ., 1951. p.1-150.
21. WOODBURY, D.M. Analgésicos e antitérmicos. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 3.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1967. cap.17, p.288-91, 297-9.
22. ZAJCEK, O. & KINDLOVÁ, M. Oxygen consumption in different degrees of gingivitis. J. Periodont. Res., 7: 242-6, 1972.