

**Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba**

Marilza Aparecida Stolf Farhat
Cirurgiã Dentista

***Estudo comparativo do efeito do piroxicam e do nimesulide
no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia
de terceiros molares retidos***

*Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, da Univer-
sidade Estadual de Campinas, para ob-
tenção do título de Doutor em Ciências
- Área de Farmacologia.*

**Piracicaba - SP
- 1996 -**

F225e

32183/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

**Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba**

Marilza Aparecida Stolf Farhat
Cirurgiã Dentista

***Estudo comparativo do efeito do piroxicam e do nimesulide
no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia
de terceiros molares retidos***

Orientador: Profº Ennes Macari de Abreu - FOP/UNICAMP

*Este exemplar foi devidamente
corrigido, conforme resolução
C.E.P.G. 036/83.*

Piracicaba, 23 de Setembro 1997

E. Stolf

*Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, da Univer-
sidade Estadual de Campinas, para ob-
tenção do título de Doutor em Ciências
- Área de Farmacologia.*

Piracicaba - SP

- 1996 -

*À minha família, pelo amor,
apoio e dedicação em todas as
etapas da minha vida.*

*À Stephanie e Renan,
por darem sentido a tudo,
Dedico*

Ao Prof. Dr. Ennes Macari de Abreu

*que soube incentivar
o meu aprimoramento profissional,
orientador que proporcionou
a realização deste trabalho,
e amigo que sempre me distinguiu
com sua sincera amizade,
Minha Gratidão*

AGRADECIMENTOS

- Ao Profº Dr. José Martins Filho, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, pela seriedade com que norteia esta instituição, nos caminhos do ensino e da pesquisa.
- Ao Profº Dr. José Ranali, DD Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, pelo entusiasmo com que sempre se consagrou ao ensino.
- Ao Prof. Dr. Frab Norberto Boscolo, DD Coordenador Geral do Curso de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, que sempre se distinguiu pelo seu trabalho e dedicação.
- Ao Prof. Thales Rocha de Mattos Filho, DD Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Farmacologia, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, pelo incentivo que sempre me proporcionou e à todos aqueles que se dedicam à pesquisa científica.
- Ao Prof. Eduardo Dias de Andrade, pela total colaboração e por ter colocado seus conhecimentos a serviço do andamento desta pesquisa.
- Aos Docentes do Curso de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, pelo companheirismo nas atividades de ensino e pesquisa.
- À Profª. Liciane Vaz de Arruda Silveira Chalita, do Departamento de Bioestatística do IB/UNESP - Botucatu, pela análise estatística dos resultados.
- Aos dedicados funcionários da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, que sempre se colocaram à disposição para a realização deste trabalho.

- À Sra. Ana Maria Cossa de Arruda Oliveira, secretária do CPG, pela amizade, solicitude e competência na realização do seu trabalho.
- À Srta. Maria Elisa dos Santos, Secretária da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, pela amizade, competência e dedicação demonstradas.
- Aos solícitos funcionários da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, que sempre se colocaram à disposição, à fim de que este trabalho se tornasse possível.
- Aos alunos do Curso de Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela colaboração no desenvolvimento da fase experimental deste trabalho.
- À Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida para a realização do curso.
- Finalmente, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	página
1. LISTAS	0
1.1. LISTA DAS TABELAS PRESENTES NO TEXTO.	1
1.2. LISTA DOS GRÁFICOS PRESENTES NO TEXTO.	3
1.3. LISTA DAS FIGURAS PRESENTES NO TEXTO.	4
1.4. LISTA DOS ANEXOS PRESENTES NO TEXTO.	5
1.5. LISTA DAS ABREVIATURAS E SIGLAS UTILIZADAS NO TEXTO.	6
2. RESUMO.....	7
3. INTRODUÇÃO	10
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
5. PROPOSIÇÃO.....	35
6. MATERIAL E MÉTODO	37
6.1. SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	38
6.2. DIVISÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS	38
6.3. PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS	39
6.4. MÉTODOS DE ESTUDO DOS PARÂMETROS DETERMINADOS	41
6.4.1. <i>Edema (variação volumétrica da face)</i>	41
6.4.2. <i>Trismo (variação da abertura bucal)</i>	42
6.4.3. <i>Dor pós-operatória</i>	46
6.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
7. RESULTADOS.....	50
7.1. EDEMA	51
7.2. TRISMO.....	53
7.3. DOR (ESCALA).....	56
7.4. DOR (CONSUMO DE ANALGÉSICOS).....	59

8. DISCUSSÃO	63
9. CONCLUSÕES	73
10. A N E X O S	75
11. SUMMARY	80
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

1. LISTAS

1.1. Lista das tabelas presentes no texto.

	página
Tabela 1. Análise de variância da variação volumétrica da face em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs (GL = graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio; F = valor obtido pelo teste de Tuckey e CV = causas de variação).	52
Tabela 2. Média (s), desvio padrão (sd) e intervalo de confiança (CLM) da variação volumétrica da face em mm para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.....	52
Tabela 3. Análise de variância da variação da abertura bucal, em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs (GL = graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio; F = valor obtido pelo teste de Tuckey e CV = causas de variação).	54
Tabela 4. Média (s), desvio padrão (sd) e intervalo de confiança (CLM) da variação da abertura bucal, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.....	54
Tabela 5. Análise de variância dos dados obtidos para a dor, segundo a escala analógica, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs (GL = graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio; F = valor obtido pelo teste de Tuckey e CV = causas de variação).....	56
Tabela 6. Média (s), desvio padrão (sd) e intervalo de confiança (CLM) dos dados obtidos para a dor, segundo a escala analógica, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs.....	57

Tabela 7. Percentagens de pacientes que descreveram a dor segundo a escala analógica, representadas em faixas desta.....57

Tabela 8. Análise de variância dos dados obtidos para a dor, segundo o consumo de analgésicos para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs (GL = graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio; F = valor obtido pelo teste de Tuckey e CV = causas de variação).....60

Tabela 9. Média (s), desvio padrão (sd) e intervalo de confiança (CLM) dos dados obtidos para a dor, segundo o consumo de analgésicos, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs.....60

1.2. Lista dos gráficos presentes no texto

página

- Gráfico 1.** Representação gráfica dos intervalos de confiança (95%), da variação volumétrica da face em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.....53
- Gráfico 2.** Representação gráfica das médias da variação volumétrica da face em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.53
- Gráfico 3.** Representação gráfica dos intervalos de confiança (95%), da variação da abertura bucal, em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.....55
- Gráfico 4.** Representação gráfica das médias da variação da abertura bucal, em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.55
- Gráfico 5.** Representação gráfica dos intervalos de confiança (95%), dos dados obtidos para a dor segundo a escala analógica, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs.....58
- Gráfico 6.** Representação gráfica dos dados percentuais médios obtidos segundo a escala analógica representados em faixas desta.....59
- Gráfico 7.** Representação gráfica dos intervalos de confiança (95%), dos dados obtidos para a dor, segundo o consumo de analgésicos, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs....61
- Gráfico 8.** Representação gráfica das médias dos dados obtidos para dor segundo o consumo de analgésicos, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs.....62

1.3. Lista das figuras presentes no texto.

	Página
Figura 1. Aparato utilizado para medida de edema.	43
Figura 2. Paciente sendo submetido à medida da variação volumétrica da face.	44
Figura 3. Paquímetro.	45
Figura 4. Paciente sendo submetido à medida da variação da abertura bucal.	45
Figura 5. Protocolo utilizado pelos pacientes para anotação dos parâmetros relativos à sintomatologia dolorosa, quando do uso do piroxicam.	47
Figura 6. Protocolo utilizado pelos pacientes para anotação dos parâmetros relativos à sintomatologia dolorosa, quando do uso do nimesulide.	48
Figura 7. Ficha utilizada pelo pesquisador para as anotações dos dados relativos ao paciente e das medidas obtidas em cada parâmetro.	49

1.4. Lista dos anexos presentes no texto.

	Página
Anexo 1. Variação volumétrica da face (em mm), em 18 pacientes, de acordo com a droga antiinflamatória utilizada e o tempo de estudo.....	76
Anexo 2. Variação da abertura bucal (em mm), em 18 pacientes, de acordo com a droga antiinflamatória utilizada e o tempo de estudo.....	77
Anexo 3. Consumo de analgésicos (nº de comprimidos), em 18 pacientes, de acordo com a droga antiinflamatória utilizada e o tempo de estudo.	78
Anexo 4. Variação da sintomatologia dolorosa em 18 pacientes, segundo a escala, de acordo com a droga antiinflamatória utilizada e o tempo de estudo.....	79

1.5. Lista das abreviaturas e siglas utilizadas no texto

°C — graus centígrados

CV — causas de variação

CLM — intervalo de confiança

et alii — e outros

& — e

F — valor obtido pelo teste de Tuckey

g — grama

GL — Graus de Liberdade

h — hora

mg — miligrama

min — minuto

mm — milímetro

n°. — número

% — porcentagem

PG — prostaglandinas

QM — quadrado médio

δ — média

sd — desvio padrão

SQ — Soma dos Quadrados

2. RESUMO

2. RESUMO

O presente experimento clínico teve como objetivo avaliar, comparativamente a eficácia de nimesulide e de piroxicam, no controle da dor, do trismo e do edema, após extração de terceiros molares inferiores retidos.

Foram utilizados 18 pacientes saudáveis, com necessidade da remoção dos 2 terceiros molares inferiores retidos, sendo esta retenção, semelhante. Cada indivíduo foi o controle de si mesmo, recebendo 4 comprimidos de 100 mg de nimesulide, sendo 1, administrado 1 h antes da remoção do dente e os demais a cada 12 h, ou 2 comprimidos de 20 mg de piroxicam, sendo 1 administrado antes da cirurgia e o outro no dia seguinte. Todos os pacientes receberam 1 comprimido de 5,0 mg de diazepam 1 h antes da cirurgia e 10 comprimidos de 500 mg de paracetamol a serem consumidos em casa, em caso de dor, anotando o tempo e o número de comprimidos utilizados.

Os resultados obtidos demonstraram que ambas as drogas tiveram comportamento semelhante quanto ao trismo e ao edema, não havendo diferenças estatísticas entre elas, embora na análise do edema o piroxicam tenha demonstrado maior eficácia do que o nimesulide no período de 0 - 24 h e menor no de 24 - 48 h.

O nimesulide demonstrou maior eficácia do que o piroxicam no controle da dor nos períodos de 0 - 24, 24 - 48 e 48 -72 h.

A partir destes resultados, foi possível concluir que o uso do nimesulide, no pós-operatório de extrações de terceiros molares retidos, seria o mais indicado, com a menor probabilidade de aparecimento de efeitos indesejáveis.

3. INTRODUÇÃO

3. INTRODUÇÃO

A inflamação é um mecanismo complexo de defesa do organismo, diante de um agente agressor. Seu objetivo é limitar a sua difusão, destruindo, neutralizando ou eliminando este agente, sendo, por isso, considerada um mecanismo de defesa útil e necessário ao organismo, contra a presença do estímulo injuriante (Bazerquê, 1978; Vane & Ferreira, 1979).

Entretanto, alguns mecanismos considerados protetores neste processo, como por exemplo a fagocitose e a liberação de enzimas proteolíticas e de radicais livres pelos neutrófilos, de acordo com a intensidade, podem se transformar em fenômenos destrutivos intensificando a lesão tecidual e perpetuando a reação inflamatória (Vane & Ferreira, 1979).

Em Cirurgia e Traumatologia Boco Maxilo Facial, intervém-se em uma área densamente vascularizada, na qual os tecidos moles são basicamente constituídos de tecido conjuntivo frouxo, o que propicia a formação de edema que, sendo de pequena intensidade, atua benéficamente estimulando a fibrogenese. Mas, quando este atinge proporções excessivas provoca tensões intersticiais passíveis de promover deiscências de sutura e compressões vasculo-nervosas, que interferem na reparação tecidual, podendo determinar dor e cau-

sar dificuldades respiratórias, devido às relações anatômicas com as vias aéreas superiores (Van Gool *et alii*, 1977).

Assim, a inflamação pode se transformar numa resposta desmedida, através de manifestações clínicas exageradas, acarretando mais prejuízo que benefício ao organismo. Este fato pode ser observado, cotidianamente, na clínica odontológica, no período pós-operatório de cirurgias que envolvam traumatismos intensos e extensos.

A extração de terceiros molares retidos e não erupcionados requer a remoção de uma porção de osso, embora, muitas vezes, pequena e, envolve o trauma cirúrgico aos tecidos moles. Em decorrência disto, surge o edema na superfície inferior externa da mandíbula e, às vezes, na região lingual, resultante da manipulação desta durante o ato cirúrgico (Van Gool *et alii*, 1977).

Importantes estratégias, para minimizar os sintomas pós-cirúrgicos, incluem os cuidados na manipulação dos tecidos moles e duros, redução do tempo de exposição destes tecidos, durante a cirurgia; manutenção da assepsia antes, durante e após a cirurgia; e utilização de fármacos no controle da dor, edema e trismo que se seguem aos procedimentos cirúrgicos orais.

Tem-se preconizado o emprego de métodos terapêuticos físicos, aliados ou não à prescrição de fármacos com propriedades antiinflamatórias, com o objetivo de atenuar a intensidade da resposta inflamatória.

Dentre os fármacos antiinflamatórios encontramos os do grupo dos não-esteróides, cujas estruturas químicas variam consideravelmente, mas possuem, em comum, a propriedade de inibir a biossíntese de prostaglandinas. Estes agentes atuam, primeiramente, como inibidores da cicloxigenase.

Estes fármacos têm sido muito estudados e utilizados tanto na prática médica quanto na odontológica, principalmente, quando da necessidade de evitar os efeitos colaterais, que possam advir do uso dos antiinflamatórios do grupo dos esteróides (Gregori, 1975).

Abreu, em 1970, trabalhando com acetato de Metil-prednisolona, concluiu que a regeneração alveolar pós-exodôntica, em cães, foi sensivelmente retardada, quando os animais receberam 40 mg deste esteróide em dose única, via intramuscular, uma vez por semana, até a época do sacrifício.

Também, os fármacos antiinflamatórios não-esteróides, apresentaram efeitos colaterais, por isso, quando de sua aplicação deve-se considerar tanto a eficácia, quanto a segurança, pois estes fármacos possuem poder gastrolesivo, principalmente, quando de seu uso prolongado. (Goodman & Gilman, 1983).

A realização deste estudo tem por objetivo, avaliar o valor clínico do nimesulide, via oral, no tratamento, a curto prazo, do quadro inflamatório, após as cirurgias de remoção de terceiros molares retidos, considerando por evidências prévias, seu menor poder ulcerogênico e uma efetividade comparável a qualquer antiinflamatório não-esteróide (Vigdahl & Tukey, 1977; Valdes, 1992).

4. REVISÃO DE LITERATURA

4. REVISÃO DA LITERATURA

A casca do salgueiro (*Salix alba*) foi durante séculos um remédio tradicional contra a febre, cujo princípio ativo era a salicina, a partir da qual se obteve o ácido salicílico, em 1838. Só em 1875 o salicilato de sódio veio a ser utilizado como antitérmico e, logo após, como um agente eficaz no tratamento sintomático da febre reumática. Em 1899, foi introduzido em terapêutica, suplantando o salicilato de sódio, o ácido acetil salicílico, a primeira droga antiinflamatória, embora ainda não recebesse, naquela época, tal designação. (Miller, 1978).

Em 1884, foi sintetizada a fenazona, registrada comercialmente como antipirina, também eficaz no tratamento da febre reumática, surgindo então a segunda droga antiinflamatória e, após ela, outros membros do grupo pirazolônico como a aminopirina, melubrina, dipirona e fenilbutazona. Somente em 1948 com o surgimento da cortisona, todas as drogas receberam a denominação de antiinflamatórias. (Miller, 1978)

Após estas descobertas, iniciou-se uma busca intensiva no sentido de descobrir medicamentos antiinflamatórios, principalmente não-esteróides, que apresentassem efeitos colaterais de menor gravidade do que aqueles derivados da cortisona. Essa busca, resultou numa longa lista de agentes dotados de enorme valor terapêutico, uns destinados especificamente ao tratamento das

afecções reumáticas e outros, dotados de atividade antiinflamatória mais ampla, utilizados numa grande variedade de condições patológicas causadas por fenômenos do tipo inflamatório.

O piroxicam, 4 - hidroxil - 2 metil - N - (2 - piridil) - 2 H - 1,2 - benzotiazina - 3 - carboxamida 1,1 - díóxido, é um antiinflamatório derivado do ácido enólico, cuja meia-vida plasmática é de, aproximadamente, 38 h, tendo, por isso, a vantagem de poder ser administrado em uma única dose diária. Seu pico de concentração plasmática se dá de 2 a 4 h, após a administração oral (Makisara & Nuotio, 1978; Dessain *et alii*, 1979; Hobbs & Twoney, 1979, Piironen *et alii*, 1985; Bruno *et alii*, 1987; Parsloe *et alii*, 1988; Hutchison *et alii*, 1990).

Muitos autores estudaram os efeitos do piroxicam, no tratamento da artrite reumatóide e doenças correlatas. Dessain *et alii*, em 1979, estudaram o efeito de 20 mg de piroxicam em dose única diária em 1218 pacientes portadores de osteoartrose, durante 7 semanas ou mais. Relataram que 40% dos pacientes necessitaram de medicação analgésica/antiinflamatória de apoio no início do tratamento, necessidade esta que se reduziu a 10 a 15% deles no final. Também relataram que, 75 a 80% dos pacientes descreveram melhora intensa ou moderada da dor e dos movimentos, sendo que, 25 a 30% deles após 2 semanas e 60% no final do período. Observaram, portanto, a eficácia do piroxicam, classificada como boa ou moderada, em 82% dos pacientes. Sua tolerância foi excelente em 92% dos casos.

Rhode *et alii*, em 1980, num estudo semelhante, comparou os efeitos do piroxicam e do diclofenaco sódico em 20 pacientes com artrite reumatóide, durante 4 semanas e observou também o efeito antiinflamatório superior do piroxicam que teve ainda a vantagem de poder ser administrado em dose única diária.

Ulloa & Mar, em 1983, utilizando 38 pacientes com dor articular, administraram a 18 deles 100 mg de diclofenaco sódico e, a 20, 20 mg de piro-

xicam, durante 12 semanas. Observaram a melhoria dos sintomas em ambos os grupos, ocorrendo redução da intensidade dolorosa de 91,72% no grupo que recebeu piroxicam e de 73,05% no grupo que recebeu diclofenaco sódico. Quanto ao número de articulações dolorosas, houve uma redução de 92,59% e 67,5% com o uso do piroxicam e do diclofenaco sódico, respectivamente. Nos demais sintomas, relativos à inflamação articular (dor à pressão, limitação funcional, entre outros), não houveram diferenças significativas. De forma geral, o piroxicam apresentou bom resultado em 18 pacientes e, moderado em 2; o diclofenaco sódico, bom resultado em 9, moderado em 5 e discreto em 4. Dos pacientes que receberam piroxicam, apenas 1 apresentou efeitos colaterais leves, enquanto que, dos que receberam diclofenaco sódico, 2 apresentaram efeitos colaterais graves, e 1, leves.

De La Torre, em 1984, estudou comparativamente os efeitos de 20 mg de piroxicam e 200 mg de sulindaco, em 30 pacientes, portadores de artrite reumatóide, divididos em 2 grupos iguais, por um período de 3 meses, sendo avaliados a cada 2 semanas. Os parâmetros utilizados foram o número de articulações dolorosas, a intensidade da dor, edema, dificuldade de locomoção e performance das atividades diárias. Encontrou bons resultados em 60% dos pacientes que receberam piroxicam, contra apenas 20% dos que receberam sulindaco, onde 13 pacientes necessitaram aumento da dose administrada. Efeitos colaterais ocorreram em 3 pacientes que receberam piroxicam, e em 7 daqueles, que receberam sulindaco.

Smith *et alii*, em 1986, observaram os efeitos de 20 mg de piroxicam administradas cada manhã e de 250 mg de naproxen, 2 vezes ao dia, em 40 pacientes portadores de dor crônica na articulação do ombro. Utilizaram como parâmetros para este estudo, o retorno da mobilidade e a redução da sintomatologia dolorosa, após 3 semanas de tratamento combinado a exercícios terapêuticos. Não encontraram diferenças significativas entre os 2 tratamentos, exceto que, no grupo de pacientes que utilizaram piroxicam, houve maior redução da dor à noite.

Amlie *et alii* (1987), selecionaram 278 pacientes com dor lombar aguda e iniciaram a terapia 48 h após a injúria, continuando por 7 dias. Administraram, inicialmente, 40 mg de piroxicam em dose única diária, por 2 dias, seguidas por 20 mg de piroxicam em dose única diária nos demais dias, sendo que alguns pacientes, com a finalidade de comparação, receberam placebo. Encontraram, após 3 dias, que os pacientes que receberam piroxicam demonstraram maior alívio da dor ao realizar os movimentos habituais, no entanto, decorridos 7 dias, a diferença entre os 2 tratamentos não foi significativa. Também observaram que os pacientes, que receberam piroxicam, no período de 1 semana, requisitaram menor quantidade de terapia analgésica adicional, sendo que 42% deles já foi capaz de retornar ao trabalho, em contraste com somente 28% daqueles pacientes que receberam placebo. A tolerância foi considerada boa tanto no grupo dos que receberam piroxicam quanto no grupo dos que receberam placebo, apresentando, respectivamente, 13% e 17% dos pacientes com efeitos adversos de intensidade leve ou moderada. Concluíram que o piroxicam deve ser considerado a droga de escolha para o tratamento desta condição, pois promove alívio efetivo da dor aguda, tendo boa tolerabilidade.

Boeckstyns *et alii*, em 1992, utilizaram 81 pacientes com necessidade de tratamento das articulações do quadril ou joelho, dividindo-os em 2 grupos. Um grupo de pacientes recebeu 40 mg de piroxicam, sob a forma de supositório, logo após a cirurgia, e 20 mg em dose única diária, nos dias seguintes e o outro grupo recebeu o placebo. Ambos os grupos receberam 0,3 mg de buprenorfine por via intra-muscular, imediatamente após a cirurgia e, no restante do mesmo dia, 0,2 a 0,4 mg da mesma, por via sublingual ou intra-muscular, sendo que 10 comprimidos, de administração sublingual, foram distribuídos aos pacientes para consumo diário e posterior relato, a fim de analisar a eficácia do piroxicam. Observaram que os pacientes que receberam piroxicam, consumiram menor quantidade de buprenorfine e que, em ambos os grupos, o consumo reduziu-se gradualmente, mas ainda ocorreu no 10º dia. Não houve diferença entre o surgimento de efeitos colaterais nos 2 grupos, exceto

pela menor freqüência de pacientes com náusea, quando da administração do piroxicam, após o 3º dia de pós-operatório.

Outros autores, concentraram seus esforços no intuito de estudar os efeitos do piroxicam, na prática odontológica.

Onishi *et alii*, em 1983, realizaram 2 estudos. No primeiro, estudaram os efeitos de 20 mg de piroxicam e de 500 mg de ácido mefenâmico, administrados após a extração de um ou mais dentes, em 118 pacientes. A intensidade da dor foi classificada de acordo com os quatro pontos de uma escala, que variavam de nenhuma dor a dor severa, com base na quantidade de analgesia requerida e na recorrência da dor. Observaram que a maioria dos pacientes obteve analgesia por volta de 30 min. e que 75% relataram uma redução na intensidade da dor, de até 2 pontos. Concluíram que não houveram diferenças significativas entre os dois tratamentos.

No segundo, um estudo duplo-cego, também realizado em 1983, compararam os efeitos de 20 mg de piroxicam e de 25 mg de indometacina, em doses únicas diárias, por um período de 5 dias, em pacientes de ambos os sexos e idades variadas, com necessidade de cirurgia oral. Como parâmetros, analisaram dor, edema, hiperemia e hipertermia, nos 3ºs e 6ºs dias de pós-operatório. Na avaliação global, concluíram que o piroxicam se mostrou significativamente superior.

Sunshine *et alii* (1985) e Nelson & Bergman (1986), conduziram seus estudos de maneira semelhante, comparando os efeitos de 20 mg de piroxicam, de 648 mg aspirina e de um placebo, durante um período de observação de 6 horas, em pacientes com indicação de cirurgia oral. Sunshine *et alii* (1985), utilizaram 111 pacientes que necessitavam da extração de 3ºs. molares retidos e observaram que, comparando os resultados obtidos com o uso do piroxicam e da aspirina, no que diz respeito ao efeito analgésico máximo, o piroxicam mostrou-se significativamente superior à aspirina, no que diz respeito ao alívio da dor, nos períodos de observação de 3, 4, 5, 6 e 24 h. Também en-

contraram que no período de 6 h, 62% dos pacientes que receberam aspirina e 31% dos que receberam piroxicam, necessitaram remediação e que no período de 24 h, estas porcentagens se elevaram para 88% e 50%, respectivamente.

Nelson & Bergman, em 1986 encontraram resultados semelhantes, onde tanto a administração de 20 mg de piroxicam quanto a de 648 mg de aspirina demonstraram melhores resultados que os obtidos com o uso de um placebo, quando administrados a pacientes submetidos a extração dentária, no decorrer de 6 h do pós-operatório. No entanto, o piroxicam demonstrou melhores resultados entre 5 e 6 h, do citado período. Também observaram que a duração da atividade analgésica foi a mesma, tanto para o piroxicam quanto para a aspirina, e superior quando ambas as drogas foram comparadas ao placebo.

Dois estudos subsequentes utilizaram o mesmo protocolo para comparar a eficácia analgésica de 20 mg e 40 mg de piroxicam, de 648 mg de aspirina e de um placebo, administrados em dose única diária, por um período de observação de 12 horas, em pacientes com dor severa ou moderada, que se seguiu após a remoção de 3^{os}. molares.

No primeiro estudo, utilizando 200 pacientes, Olson *et alii* (1987) coletaram dados através do relato destes pacientes, a cada hora, durante um período de 12 horas. Observaram que a administração de aspirina apresentou melhores resultados que a de um placebo, nas primeiras 5 horas, enquanto que, a de piroxicam apresentou melhores resultados, quando comparada ao placebo nos períodos compreendidos entre 2 e 12 hs. O piroxicam foi significativamente mais efetivo no alívio da dor que a aspirina, nos períodos entre 7 e 12 h, sendo que o efeito analgésico foi alcançado mais rapidamente com a administração de 40 mg de piroxicam do que com a de 20 mg, e o efeito analgésico de ambos, foi alcançado mais rapidamente quando comparado ao obtido com a utilização de 648 mg de aspirina. Quanto à remediação decorridas 24 h do pós-operatório, observaram que 58% dos pacientes que receberam 40 mg de piroxicam, 46% dos que receberam 20 mg de piroxicam, 30% dos que receberam 648 mg de aspirina e 28% dos que receberam um placebo, não ne-

cessitaram de remediação.

No segundo estudo, utilizando 202 pacientes, Nelson (1987), encontrou, com a administração de 40 mg e 20 mg de piroxicam resultados significativamente superiores quando comparados àqueles encontrados com a administração de um placebo, tanto quanto à intensidade do efeito analgésico, quanto à duração da ação analgésica. Observou também que a utilização de 40 mg de piroxicam foi mais eficaz que a de 20 mg de piroxicam, embora este resultado não tenha sido estatisticamente significativo. O emprego de 40 mg de piroxicam proporcionou um maior efeito analgésico do que o obtido com a administração de 648 mg de aspirina, entre os períodos de observação de 5 e 12 h. Dos pacientes que receberam 40 mg ou 20 mg de piroxicam, 57% e 46%, respectivamente, obtiveram alívio da dor após decorridas 24 hs da administração, percentagens estas, altas quando comparadas àquelas obtidas pelos pacientes que receberam aspirina ou placebo.

Em 1985, Piironen *et alii* analisaram o efeito analgésico do piroxicam em 101 pacientes, de ambos os sexos, entre 17 e 51 anos, com indicação de extração dos 3^{os}. molares inferiores com retenções semelhantes. Foram divididos em 2 grupos sendo que, a título de medicação, os pacientes do grupo 1 receberam 20 mg de piroxicam no pré-operatório e um placebo no pós-operatório e, os do grupo 2, placebo no pré-operatório e 20 mg de piroxicam no pós-operatório. Os pacientes, de ambos os grupos, receberam 4 comprimidos de 500 mg de ácido acetilsalicílico, como medicação analgésica de apoio, e foram instruídos para iniciar a administração somente 5 h após a cirurgia; em caso de necessidade. Para definir a intensidade da dor, os pacientes foram instruídos a utilizar uma escala visual, onde o início definia "nenhuma dor" e, o final, "dor muito severa", marcar essa intensidade, a cada hora, a partir do final da operação até a hora de dormir totalizando aproximadamente 10 h. O pico da dor se deu decorridas 5 h, aproximadamente. Encontraram que a administração pré-operatória de piroxicam resultou em menor intensidade de dor pós-operatória, nas primeiras 5 h, e o número de comprimidos da medicação analgésica de

apoio que os pacientes consumiram foi igual em ambos os grupos. Assim, concluíram que foi possível reduzir a dor pós-operatória, após as cirurgias para remoção de 3^{os}. molares inferiores retidos, através da administração pré-operatória de 20 mg de piroxicam em dose única.

Melzack *et alii* (1985) selecionaram 70 pacientes com idades variando entre 18 e 58 anos, com necessidade de extração dentária (múltipla ou única), dividindo-os em 3 grupos. Os pacientes do grupo 1 receberam 20 mg de piroxicam, os do grupo 2, 500 mg de acetaminofem, e os do grupo 3, placebo. Como medicação analgésica de apoio, foi estabelecido o uso de 300 mg de codeína fosfato a ser administrada somente em caso de necessidade; sendo que a quantidade utilizada foi anotada e avaliada para cada grupo. A análise da intensidade da dor se iniciou entre 30 e 45 min. após a cirurgia, quando os pacientes tomaram a primeira dose do antiinflamatório ou placebo, e 1, 2, 4, 6 e 12 h após a primeira avaliação. A intensidade da dor foi classificada pelos pacientes como sendo: 0 - nenhuma dor; 1 - dor leve; 2 - dor moderada e 3 - dor severa. Observou-se que o pico da intensidade da dor se deu entre os períodos de 2 a 4 hs, sendo significativamente menor com o uso do piroxicam, quando comparado com o do acetaminofem, e ambos bem menores quando comparados com o do placebo; os pacientes que receberam piroxicam utilizaram um menor número de comprimidos de codeína do que aqueles que receberam acetaminofem. Concluíram, então, que o piroxicam é uma droga antiinflamatória não esteróide com ação analgésica efetiva.

Bruno *et alii*, em 1987, estudaram a eficácia do piroxicam por via oral, em 45 pacientes, sendo 22 homens e 23 mulheres, com idade entre 18 e 60 anos, e necessidade de extração dentária. Foram divididos em 3 grupos, sendo que no grupo A, 15 pacientes foram tratados com 1 comprimido, logo após o término da extração; no grupo B, 15 pacientes foram tratados, nos dois dias que antecederam a extração, com 1 comprimido pela manhã; e no grupo C, 15 pacientes foram tratados com placebo, sendo este, o grupo controle. Os pacientes classificaram a dor segundo uma escala de 0 (dor ausente) a 10

(máxima intensidade de dor), iniciando as anotações 20 min. do término da extração e nos tempos de observação de 3, 6, 12 e 24 h (no 1º dia), 30, 36, 42 e 48 h (no 2º dia), 54, 60, 66 e 72 h (no 3º dia) e no final do tratamento. Observaram que, no grupo A, a regressão da dor foi boa em 10 pacientes e, discreta, em 5; no grupo B, foi boa em todos os pacientes; e no grupo C, boa em 4 e discreta em 11 pacientes. Em termos de percentagens, os autores encontraram que, dos pacientes que receberam a medicação no pré-operatório, 90% descreveu alívio da dor nas primeiras 24 h, e 100%, em 36 h; dos pacientes que receberam a medicação no pós-operatório, 73% descreveu alívio da dor em 24 h, 90% em 48 h e 100% ao término do período de observação; dos pacientes que receberam placebo, 2% relataram alívio da dor em 24 h, 67% em 48 h e 99% ao término do período de observação. Concluíram, portanto, que a terapia foi mais eficaz nos pacientes que receberam o tratamento antes da cirurgia. Também, concluíram que a terapia demonstrou boa tolerabilidade geral e local, sem o aparecimento de efeitos colaterais.

Parsloe *et alii*, em 1988, estudaram os efeitos da administração de 40 mg de piroxicam ou de um placebo, em 60 pacientes, de ambos os sexos, antes que fossem submetidos à anestesia geral, por inalação de halotane ou isofluorano, para extração de 3ºs molares. Foram divididos em 4 grupos, sendo que 15 pacientes receberam piroxicam e anestesia com halotane; 15, receberam piroxicam e isofluorano; 15, placebo e halotane; e 15, placebo e isofluorano. Todos responderam a um questionário, em casa, nos 3 dias seguintes ao da cirurgia, quanto à dor e emese, classificando a dor como “nenhuma”, “leve”, “moderada” ou “severa” e segundo uma escala. Observaram que 80% dos pacientes, envolvidos no estudo, receberam 2 doses de analgésico nas primeiras 18 h, mas nenhum pertencia ao grupo isofluorano-piroxicam. A redução da abertura bucal foi maior entre 2 h e 4 h após a cirurgia e maior no grupo placebo-halotane. Quanto à emese não houveram diferenças significativas entre os grupos, sendo observada a incidência de 20% dos pacientes com náusea e 18% com vômito, nas primeiras 18 horas após a cirurgia. Mas, após deixar o hospital, a incidência da emese foi significativamente maior no grupo

que fez uso do placebo (39%), do que no grupo tratado com piroxicam (15%). No terceiro dia após a cirurgia, 36% dos pacientes do grupo tratado com placebo, relatou ter tido dor moderada a severa em contraste com 16% dos do grupo do piroxicam, sendo que 29% dos pacientes relataram dor severa após o uso do placebo, e somente 8% dos pacientes, após o uso do piroxicam. Concluíram, portanto, que o piroxicam é uma medicação útil na redução da dor e da emese no pós-operatório e nos 3 dias que se seguem ao ato cirúrgico, quando utilizado no tratamento pré-operatório.

Negm, em 1989, selecionou 267 pacientes, que necessitavam de terapia endodôntica, para um estudo duplo cego, com o objetivo de analisar os efeitos de 50 mg de diclofenaco sódico e de 20 mg de piroxicam, quando comparados a um placebo. Os pacientes classificaram a dor, subjetivamente, numa escala de 1 a 4 (nenhuma, leve, moderada ou severa), no período pré-operatório e no pós-operatório, , após cada sessão de atendimento. Encontraram que mais de 90% dos casos tratados com piroxicam e mais de 80% dos tratados com diclofenaco sódico mostraram completo alívio da dor no final do período de 3 dias após cada sessão de atendimento, em contraste com 27,30% a 33,33% dos pacientes do grupo tratado com placebo. O piroxicam causou alívio da dor já 2 h após a dose inicial, enquanto que o diclofenaco sódico necessitou um tempo mais longo para alcançar a sua máxima efetividade. Quanto à presença de efeitos colaterais, o piroxicam foi mais bem tolerado pelos pacientes. Concluíram que o piroxicam é superior ao diclofenaco sódico e ao placebo, principalmente no 1º e 2º dias após a dose inicial.

Hutchison *et alii* (1990), utilizaram 50 pacientes, com necessidade de extração de 3ºs. molares, sob anestesia geral, que receberam 2 cápsulas de 20 mg de piroxicam ou 2 cápsulas de placebo, 2,5 h antes da cirurgia. Em caso de necessidade, 1 g de paracetamol, via oral. Encontraram que o tempo de analgesia produzido pelo piroxicam (393 min.), foi mais longo que o produzido pelo placebo (199,5 min.) e que um número bem menor de pacientes necessitou da medicação analgésica de apoio, quando fez uso do piroxicam.

A incidência dos efeitos colaterais, que advém do uso do piroxicam, é similar ao observado quando do uso das outras drogas antiinflamatórias não esteróides. Os efeitos adversos mais comuns são de origem gastrointestinal como gastrite, náusea, dor abdominal, constipação, entre outros. (Gerber, 1987)

Outro fármaco em pauta neste estudo é o nimesulide, 4'- Nitro - 2' - fenoximetanesulfonânido, um novo antiinflamatório do grupo dos não esteróides, cuja molécula, difere das demais, por não ser dotada de grupo carboxílico, e sim do grupo funcional sulfonânídico, o que lhe confere a característica de respeitar a mucosa gástrica, que não fica exposta ao risco do dano que normalmente ocorre, quando da inibição das prostaglandinas (Scolari *et alii*, 1990).

Segundo Magarò *et alii* (1989), além de inibir a síntese de prostaglandinas, o nimesulide também limita a produção de radicais de oxigênio, neutralizando os já existentes, produzidos pelos leucócitos polimorfonucleares, em seguida a um grande aumento no consumo de oxigênio, sem afetar suas ações quimiotáticas e fagocitárias como demonstraram também Capsoni *et alii*, em 1987.

Num estudo realizado em 1991, Castoldi *et alii*, observaram as concentrações plasmáticas obtidas após a administração de 200 mg de nimesulide em dose única diária, em 12 voluntários, e encontraram que o pico de concentração foi alcançado em aproximadamente 3 h e a vida média em 5 h.

Assim como foi descrito para o piroxicam, muitos trabalhos foram realizados com o objetivo de analisar os efeitos do nimesulide, no tratamento da artrite reumatóide e doenças correlatas, como se descreve a seguir.

Weissenbach (1981), estudou o efeito do nimesulide no tratamento de 70 pacientes portadores de patologias reumáticas crônicas ou subagudas, numa dose diária oral entre 200 e 600 mg, divididas em 2 ou 3 doses, por um

período de 15 a 45 dias, dependendo da severidade dos sintomas e da resposta individual ao tratamento. Os parâmetros utilizados para a análise foram a dor espontânea ou induzida (leve, moderada ou severa), a distância entre a mão e o chão na posição de flexão, dentre outros. Encontraram que, em 26 dias, houve melhora em 86% dos pacientes, com uma baixa incidência de efeitos colaterais (em 5 a 6%), principalmente localizados na mucosa gástrica.

Reiner & Magni, em 1982, observaram o efeito de 200 mg de nimesulide administradas 2 vezes ao dia (400 mg por dia) por 14 dias, em 10 pacientes, de ambos os sexos, de idades entre 32 e 67 anos. Todos os pacientes demonstraram melhora em todos os parâmetros estudados (dor, índice articular de Ritchie, índice funcional de Lee, opinião do paciente e do investigador, etc.) e foi pouco freqüente a presença de efeitos colaterais.

Também Reiner, em 1982, utilizou 11 pacientes (9 mulheres e 2 homens), entre 39 e 87 anos, portadores de osteoartrite na coluna cervical, com o objetivo de analisar o tratamento com a administração de 100 mg de nimesulide, aumentando-se, a dose de acordo com a necessidade do paciente durante um período de observação de 5 dias. Nove pacientes completaram o tratamento em 10 dias e apenas 2, em 20 dias. Todos tiveram alívio da dor a partir do 1º até o 5º dia. A opinião dos pacientes e do investigador foi que houve melhora e grande facilidade de locomoção em 9 casos. Em geral, o nimesulide foi bem tolerado, apresentando 3 casos de efeitos colaterais, relacionados à reação alérgica dermatológica e 1, relacionado à problemas gástricos.

Em 1984, um outro estudo realizado por Reiner & Massera, observou o efeito da administração de 100 mg de nimesulide, comparado à de 500 mg de ácido acetil salicílico e à 500 mg de dipirona, em doses únicas, em 18 pacientes, com idades entre 42 e 87 anos, que apresentaram febre maior ou igual a 38°C, causada por diferentes doenças. Os períodos de observação foram de 30, 60, 90, 120, 240 e 360 min., quando se mediu, imediatamente após a administração, a febre e a pulsação. Encontraram que a administração do nimesulide e da dipirona reduziram a temperatura mais prontamente, enquanto

que a do ácido acetil salicílico proporcionou uma leve melhora após 60 min, normalizando a temperatura em poucos pacientes. Não foram constatadas diferenças significativas entre a eficácia do nimesulide e a da dipirona. O nimesulide e a dipirona, no período de observação de 240 min, foram mais efetivos que o ácido acetil salicílico. A tolerabilidade foi boa não havendo relatos de efeitos locais ou sistêmicos.

Rondel *et alii*, em 1984, selecionaram 12 pacientes, com idades médias de 29 anos, e observaram o efeito da administração do nimesulide na dose de 200 mg/dia, sendo 2 comprimidos de 50 mg pela manhã e 2, à tarde, comparado ao uso de um placebo, em pacientes com dor menstrual. Os parâmetros utilizados foram dores de cabeça, costas e abdômen. O nimesulide apresentou menores índices, quanto à severidade e duração dos sintomas de dor de cabeça (5,0 e 6,0 respectivamente), dor abdominal (5,0 e 7,0, respectivamente), e dor nas costas (4,0 e 5,5, respectivamente), em contraste com os índices apresentados pelo placebo. (dor de cabeça, 6,5 e 6,5 respectivamente; dor abdominal; 10,0 e 8,0 respectivamente e dor nas costas, 7,5 e 7,5, respectivamente). Na opinião de 10 pacientes, o nimesulide foi bastante satisfatório enquanto para os outros 2, o placebo apresentou melhor resultado. Quanto à segurança, o nimesulide foi bastante satisfatório, apresentando efeitos colaterais triviais, ou ausentes.

Cadeddu *et alii*, em 1988, estudaram o efeito do uso de 200 mg/dia de nimesulide e 200 mg/dia de flurbiprofen, durante 7 dias, em 60 pacientes portadores de inflamações agudas, não-infecciosas, do trato respiratório superior. Os parâmetros utilizados foram a congestão da mucosa (1 - ausente, 2 - leve, 3 - moderado, 4 - severo), o rubor local (idem ao anterior) e a opinião do médico e do paciente (excelente; bom; moderado; ruim). Encontraram que os sintomas da congestão da mucosa e do rubor local desapareceram em, respectivamente, 73,3% e 60%, dos pacientes tratados com nimesulide e em, respectivamente 53,3% e 36,7%, dos pacientes tratados com flurbiprofen e que ambas as drogas foram capazes de reduzir a febre. A eficácia,

expressa pelos pacientes foi excelente ou boa em 83,3% daqueles casos tratados com nimesulide, e em 76,7% daqueles tratados com flurbiprofen. Para os experimentadores foi excelente ou boa em 86,7% daqueles tratados com nimesulide e 80% daqueles tratados com flurbiprofen. Também observaram, que os pacientes, que receberam flurbiprofen, apresentaram gastralgia como efeito colateral, em maior intensidade e frequência, que aqueles que receberam nimesulide.

Fossaluzza & Montagnani, em 1989, utilizaram 40 pacientes idosos, do sexo feminino, portadores de osteoartrite no quadril e/ou joelho a fim de estudar o efeito da administração de 200 mg de nimesulide e de 500 mg de naproxen ao dia, por um período de 28 dias. Encontraram que, no final do tratamento, quanto à dor espontânea, houve redução de 45,9% naqueles pacientes do grupo tratado com nimesulide, e 37,5% naqueles tratados com naproxen; quanto à dor ao realizar movimentos, reduziu 44,3% naqueles pacientes do grupo tratado com nimesulide, e 35,5% naqueles tratados com naproxen. Na opinião dos pesquisadores e dos pacientes os tratamentos foram bons/ótimos em 75% e 74% dos casos tratados com nimesulide contra 58% e 42%, naqueles tratados com naproxen, respectivamente.

Magarò *et alii*, em 1989, utilizaram 140 pacientes, dividindo-os em 2 grupos, sendo que os pacientes do grupo A, em número de 71, eram portadores de osteoartrite e os pacientes do grupo B, em número de 69, eram portadores de síndrome inflamatória aguda extra-articular generalizada ou localizada. Todos os pacientes receberam 200 mg de nimesulide ao dia, por um período mínimo de 09 dias e, um máximo, de 36 dias. Os parâmetros utilizados para avaliação dos resultados foram: dor espontânea, dor à pressão, dor à movimentação, rigidez matutina e redução da função articular, classificados como: 0 - ausente, 1 - leve, 2 - moderado e 3 - intenso. Ao final do tratamento encontraram uma redução de 63% na casuística total, sendo 53% no grupo A e 72% no grupo B. Para ambos os grupos a diferença foi significativa, mas, essa diferença foi maior no grupo B, tanto na análise global, quanto na de cada

sintoma, individualmente, como o que foi observado para os parâmetros de rigidez matutina (91%), recuperação da função articular (79%) e dor espontânea (74%). Observaram, também, que a medicação foi bem tolerada, sendo que apenas 2 pacientes (1,4%) desenvolveram epigastralgia transitória, sintoma que desapareceu ao suspender a medicação.

E, finalmente, em 1990, Stefanoni *et alii*, selecionaram 40 pacientes com necessidade de cirurgia de mastectomia, quadrantectomia ou hernioplastia inguinal e os dividiram em 2 grupos com 20 pacientes cada um, sendo que um grupo recebeu 3 supositórios de 200 mg de nimesulide e o outro de 100 mg de diclofenaco sódico por dia, durante 3 dias. Observaram que houve redução na sintomatologia dolorosa e inflamatória e um bom controle da temperatura corpórea, não havendo diferenças, estatisticamente significativas, entre os 2 grupos de experimentação. Também não foram detectados efeitos colaterais ou alterações na pressão arterial em ambos os grupos.

Além da clínica médica muitos autores se interessaram em estudar os efeitos da administração do nimesulide na prática odontológica, principalmente na área da cirurgia Buco Maxilo Facial.

Pais & Rosteiro, em 1983, utilizaram 100 pacientes, sendo 48 homens e 52 mulheres, com idades entre 16 e 74 anos, que apresentavam inflamação dos tecidos da cavidade oral, devido à extração dentária, abscesso radicular, alveolite e periodontite. Todos os pacientes receberam cápsulas azuis, seladas, iguais e de mesmo tamanho, contendo 100 mg de nimesulide ou 200 mg de oxifenbutazona, administradas imediatamente na 1ª visita e, após, 2 vezes ao dia, por um máximo de 7 dias e um mínimo de 3 dias. Os parâmetros utilizados foram dor espontânea (durante o dia e à noite), edema, coloração e trismo, classificados como sendo 0 - ausente; 1 - leve; 2 - moderada; 3 - severa; 4 - muito severa; e as opiniões do paciente e investigador quanto à eficácia como sendo 0 - nenhuma; 1 - discreta; 2 - boa; 3 - excelente. Encontraram que, no primeiro dia houve redução da dor espontânea para ambos os medicamentos, no entanto, 43% dos pacientes do grupo do nimesulide não tiveram dor

após 2 dias de tratamento e 50% daqueles tratados com oxifenbutazona, não tiveram dor somente após 4 dias. Ambas reduziram rubor e edema, embora, tenha-se notado, que esta redução foi um pouco maior naqueles pacientes tratados com nimesulide. O alívio dos sinais de inflamação foi detectado, sempre após o 2º dia de tratamento com nimesulide e após o 3º dia de tratamento com oxifenbutazona. Quanto ao trismo, não houve diferença significativa exceto após o 2º e 3º dias, quando observaram uma menor eficácia da medicação, nos pacientes tratados com nimesulide. Ambos foram bem tolerados apresentando 1 caso de reação gástrica, em cada grupo.

Cornaro, em 1983, observou os efeitos da administração de nimesulide e de um placebo, em 55 pacientes de idade mínima de até 20 anos, que se submeteram à cirurgia oral (cirurgia de extração de 3ºs molares, cirurgia parendodontica, etc.). Utilizaram 2 comprimidos de 50 mg de nimesulide ou 2 comprimidos de placebo 2 vezes ao dia, por um período de 7 dias. Os parâmetros utilizados para a observação foram dor espontânea, hiperemia, edema e trismo, classificados como sendo 0 - ausente, 1 - leve, 2 - moderada, 3 - severa e 4 - intensa; o "efeito pico" (medida de analgesia); o "tempo pico" (tempo mínimo para alcançar o efeito máximo); e as opiniões do pesquisador e do paciente quanto à eficácia do medicamento, como sendo: 0 - pobre, 1 - regular, 2 - bom, 3 - excelente. Observaram que, nos pacientes tratados com nimesulide, a resposta foi significativamente mais eficaz logo à partir do 1º dia, enquanto que, nos pacientes tratados com o placebo, foi mais longa, sendo considerada uma resolução espontânea. O "efeito analgésico pico" do nimesulide foi melhor do que aquele encontrado para o placebo e, o "tempo pico", foi de 2,52 dias, para o nimesulide e de 4,35 dias para o placebo. Assim, o nimesulide se mostrou mais eficaz em todos os parâmetros, principalmente no que se refere à dor e ao edema, mas essa diferença desapareceu, quando se analisou, estatisticamente, hiperemia e trismo. O nimesulide foi considerado excelente/bom por 64% dos pacientes, contra 25% daqueles tratados com placebo.

Em 1987, Aliventi *et alii*, utilizaram 311 pacientes, de ambos os

sexos, de idades compreendidas entre 20 e 60 anos, com indicação de extrações dentárias múltiplas ou complicadas, extrações de dentes inclusos, cirurgias endodônticas, entre outras. Foram divididos em grupos, sendo que o grupo 1 foi composto de 101 pacientes que receberam 200 mg/dia de nimesulide; o grupo 2, 87 pacientes que receberam 200 mg/dia de nimesulide e 3 g/dia de ampicilina; e o grupo 3, 123 pacientes que receberam 3 g/dia de ampicilina e um derivado do ácido acetilsalicílico, se necessário. Os medicamentos foram administrados sempre logo após a intervenção. Observaram que nos grupos 1 e 2, ocorreu a melhora da sintomatologia em 46% dos casos, logo nas primeiras horas, e a remissão sintomática total em 54% dos casos após 48 horas. O edema ocorreu em 29% dos casos, sozinho ou associado à dor, mas sua intensidade e duração foram menores, desaparecendo no 2º dia do pós-operatório. No grupo 3, a sintomatologia permaneceu em 74% dos casos, com grande intensidade e duração, desaparecendo apenas após o 4º ou 5º dias do pós-operatório. Também observaram que nos pacientes dos grupos 1 e 2, somente 2 casos manifestaram trismo, enquanto que, nos pacientes do grupo 3, 9 casos. Em nenhum dos tratamentos foram observados efeitos colaterais, demonstrando boa tolerabilidade.

Bianchi *et alii*, em 1989, utilizaram 40 pacientes, de idades entre 15 e 32 anos, submetidos à diferentes tipos de cirurgia ortognática, acompanhada de implantação de mini placas ou fios para síntese e fixação rígida, por 30 a 40 dias. Administraram 1 comprimido de nimesulide, 3 vezes ao dia, via oral, durante 7 dias e terapia antibiótica profilática. Os parâmetros utilizados foram dor espontânea, dor à digitopressão e edema de tecido mole, no 1º, 5º e 10º dias de pós-operatório. Observaram que, quanto à dor espontânea, no 1º dia, 10 pacientes relataram dor intensa, 16, dor moderada, 12, dor leve; e 2 ausência de dor; no 5º dia, 31 pacientes não relataram dor e 9, dor leve; no 10º dia, nenhum paciente relatou dor espontânea. Quanto à dor por digitopressão, no 1º dia todos a apresentaram; no 5º dia, 24 pacientes apresentaram dor moderada e 16, leve; e no 10º dia, 16 pacientes apresentaram dor leve e 24 não apresentaram dor à digitopressão. Quanto ao edema, no 1º dia todos os paci-

entes o apresentaram; no 5º dia, 13 pacientes apresentaram edema leve, 23, moderado e 4, intenso; e no 10º dia, 6 pacientes não apresentaram edema e 34, apresentaram edema leve. Os autores concluíram que o nimesulide demonstrou eficácia na redução do edema pós-operatório, e na redução da sintomatologia dolorosa espontânea e provocada.

Solimei *et alii*, em 1989, selecionaram 78 pacientes, portadores de abscessos, cistos radiculares supurados, osteítes, periodontites, etc. Como dose de ataque, foram administrados 2 comprimidos de nimesulide 2 vezes ao dia (400 mg/dia) e como manutenção, 1 comprimido 2 vezes ao dia (200 mg/dia), durante um período de 5 dias. Os parâmetros utilizados foram dor espontânea diurna, dor espontânea noturna, tumefação, coloração e dificuldade de mastigação, classificados como 0 - ausente, 1 - leve intensidade, 2 - média, 3 - intensa e 4 - muito intensa. O observador classificou também a eficácia terapêutica e sua tolerabilidade com base na escala: 0 - nula, 1 - discreta, 2 - boa e 3 - ótima. Encontraram que a dor espontânea diurna diminuiu em 71,8% dos pacientes; a dor espontânea noturna, em 80,9%; tumefação e coloração desapareceram em 53,7% e 73,9%, respectivamente, e quanto a dificuldade de mastigação em 60%, até o final do período de tratamento. A eficácia foi considerada boa e ótima em 84,6% dos casos, no controle do processo inflamatório, e ótima e boa quanto à tolerabilidade, pois houveram poucos casos da presença de efeitos colaterais, que foram modestos e transitórios.

Em 1990, Scolari *et alii*, dividiu 40 pacientes, após terem se submetido à cirurgia buco maxilo facial (cistos, fraturas, dentes inclusos, biopsia, osteítes, entre outros), em 2 grupos. O grupo A recebeu 200 mg/dia de nimesulide, sob a forma de 2 supositórios, administrados 1 pela manhã e 1 à noite; e o grupo B, 100 mg/dia de flurbiprofen, sendo 1 supositório a noite e 1 pela manhã. Segundo os parâmetros previamente determinados, encontraram que houve redução de 81,4% da dor espontânea nos pacientes tratados com nimesulide e de 71,9%, naqueles tratados com flurbiprofen; redução de 73,6% da dor à mastigação e deglutição nos pacientes tratados com nimesulide e 65,4%

naqueles tratados com flurbiprofen; redução de 75,8% do edema nos pacientes tratados com nimesulide e 61,1%, naqueles tratados com flurbiprofen; redução de 82,1% da hiperemia nos pacientes tratados com nimesulide e 55,3% naqueles tratados com flurbiprofen. Além disso, o nimesulide demonstrou possuir uma capacidade rápida de ação (2ºs e 3ºs dias do pós-operatório), em contraste ao flurbiprofen (3ºs e 4ºs dias do pós-operatório). Também observaram que a tolerabilidade foi boa para ambas as drogas ocorrendo apenas 1 caso de diarreia no grupo dos pacientes tratados com flurbiprofen.

Bucci *et alii*, em 1990, selecionaram 44 pacientes, portadores de patologias inflamatórias bucais, e dividiram em 2 grupos iguais, sendo que um recebeu 200 mg de nimesulide, 2 vezes ao dia, durante 3 dias, e o outro, a mesma posologia de placebo, durante um período de 3 dias. Os parâmetros utilizados foram dor, edema (0 - ausente; 1 - leve; 2 - moderado; 3 - grave) e as opiniões do operador e do paciente (0 - nula; 1 - discreta; 2 - boa; 3 - ótima). Observaram que o nimesulide reduziu o sintoma da dor no segundo dia de pós-operatório, até torná-lo ausente, no terceiro dia; o mesmo ocorreu ao edema que foi reduzido rapidamente, havendo, em alguns casos, total remissão dos sintomas. Os pacientes e o experimentador classificaram a terapia com o uso do nimesulide como sendo boa ou ótima e, com o do placebo, discreta. Nenhum paciente demonstrou reação adversa com o consumo do nimesulide.

De Francesco & Palattella, em 1990, selecionaram 40 pacientes, com idades entre 18 e 60 anos, com necessidade de diferentes tipos de cirurgia oral (extrações, apicetomias, cistos, entre outras). Foram administrados, 2 comprimidos de nimesulide, 2 vezes ao dia, nos primeiros 2 dias (400 mg/dia), a partir do dia anterior à intervenção, e 1 comprimido, 2 vezes ao dia, nos 3 dias seguintes (200 mg/dia). Os parâmetros utilizados foram dor diurna, dor noturna, edema e dificuldade mastigatória, observados no 1º, 4º e 8º dias de pós-operatório. Concluíram que o nimesulide teve um excelente efeito analgésico e foi também efetivo como terapia antiinflamatória. Além disso, a total tolerabilidade do nimesulide, foi estabelecida pela ausência de sintomas gas-

troentericos ou alérgicos.

Uma análise de importância para o atual estudo foi a de Valdes, em 1992, que utilizou 60 pacientes, de ambos os sexos, com idades entre 25 e 60 anos, portadores de dorsolombalgias de origem artrósica. Foram, divididos em 2 grupos iguais, sendo que 1 recebeu 200 mg de nimesulide, e o outro 20 mg de piroxicam em dose única diária, à noite, durante 15 dias, até a consulta final. Foi analisada a intensidade de dor espontânea e provocada (através de uma escala), o comprometimento funcional na dorsoflexão e na marcha (1 - ausente; 2 - mínima; 3 - moderada e 4 - máxima), o repouso noturno (1 - ótimo; 2 - regular; 3 - ruim e 4 - nulo), os sinais vitais (PA, frequência cardíaca, glicemia, etc.) e os efeitos colaterais. Encontrou que a administração de nimesulide foi mais efetiva em reduzir a dor espontânea e a impotência funcional à dorsoflexão, quando comparado à do piroxicam. Nos demais parâmetros, observou resultados semelhantes, para ambas as drogas. Apareceram, efeitos adversos em 5 pacientes (16,7%) do grupo dos pacientes tratados com nimesulide e em 11 (36,7%) daqueles tratados com piroxicam, mas se apresentaram de forma leve, não sendo necessária a interrupção do tratamento. Concluiu que o nimesulide é de grande utilidade para o controle sintomático das dorsolombalgias, sendo em alguns aspectos, superior ao piroxicam.

5. PROPOSIÇÃO

5. PROPOSIÇÃO

O presente experimento clínico tem por objetivo avaliar, comparativamente a eficácia do nimesulide e do piroxicam, na redução da dor, do trismo e do edema, sintomas que se seguem às extrações de terceiros molares retidos.

6. MATERIAL E MÉTODO

6. MATERIAL E MÉTODO

6.1. Seleção dos pacientes

Neste estudo, foram utilizados 18 pacientes, saudáveis, de ambos os sexos, de idades compreendidas entre 16 e 25 anos. Foi pré-requisito para a seleção que os pacientes fossem portadores de terceiros molares retidos inferiores, sendo esta retenção, semelhante, entre os lados. Para tal foram realizados exames radiográficos e complementares.

Foram excluídos, os pacientes que relataram história de insuficiência renal, hepática e/ou cardíaca, úlcera duodenal, gastrite, gastroduodenite, hemorragia digestiva pregressa, uso constante de analgésicos ou tranqüilizantes, hipersensibilidade constatada ao nimesulide ou a outros antiinflamatórios não esteróides, gravidez ou lactação.

6.2. Divisão dos grupos experimentais

Neste estudo todos os pacientes receberam, 1 hora antes da cirurgia, um tratamento medicamentoso antiinflamatório, não esteróide, distinto para cada lado a ser operado (remoção de terceiros molares retidos inferiores), sendo este, escolhido aleatoriamente, tanto para o esquema terapêutico, quanto

para a primeira intervenção. Assim sendo, foi obedecido o seguinte esquema terapêutico:

- 1 - Os pacientes receberam 2 doses diárias de 100 mg (200 mg/dia) de nimesulide (Scaflan® - Schering - Plough S/A - Indústria Química e Farmacêutica), por via oral, sob a forma de comprimidos, sendo a dose inicial administrada 1 hora antes da cirurgia e, a seguir, em intervalos de 12 horas, num total de 4 comprimidos. Esta droga foi chamada durante todo o estudo de droga A.
- 2 - Os pacientes receberam uma única dose diária de 20 mg de piroxicam (Feldene® - Laboratórios Pfizer Ltda.), por via oral, sob a forma de comprimidos solúveis, sendo a dose inicial administrada 1 hora antes da cirurgia e no dia seguinte, num intervalo de 24 horas. Esta droga foi chamada durante todo o estudo de droga B.

Todos os pacientes receberam também, 1 hora antes da cirurgia, juntamente com a primeira dose de antiinflamatório, 1 comprimido de 5 mg de diazepam (Valium® - Roche) e, após a cirurgia, 10 comprimidos de 500 mg de paracetamol (Tylenol® - Johnson & Johnson S/A), para o consumo em casa, em caso de necessidade, sob a posologia de 1 comprimido a cada 4 horas.

6.3. Procedimentos Cirúrgicos

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

a. Antissepsia — intra e extra-oral, com uma solução de timerosal a 1:1.000 (Merthiolate® incolor - Eli Lilly do Brasil Ltda.).

b. Anestesia — foi realizada a técnica anestésica local de bloqueio dos nervos alveolar inferior e lingual preconizada por ARRUDA *et alii* (1985), completando-se, pelo lado vestibular, a anestesia do nervo bucal. Empregou-

se 5,4 ml da solução anestésica de prilocaína a 3% associada ao vasoconstritor felipressina a 0,03 UI (Citanest 3% com Octapressin® - Astra Química do Brasil Ltda.).

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

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

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

f. Preparação da loja cirúrgica e sutura dos tecidos — através de uma cureta cirúrgica (nº 85), curetou-se cuidadosamente a loja cirúrgica, propiciando as condições necessárias para os processos de reparo. Em seguida, procedeu-se a uma coaptação das bordas da ferida, suturando-se os tecidos com fio de seda 3 - 0, agulhado, em pontos separados.

Nenhum outro método de controle do edema e da dor foi utilizado na presente pesquisa, assim como nenhum outro fármaco, exceto aqueles que já foram anteriormente mencionados.

Todos os atos operatórios foram realizados pela manhã a fim de evitar a interferência dos diferentes níveis plasmáticos de cortisol endógeno (Bahn, 1982; Kerhl & Fauci, 1983), e tiveram duração média de 40 min.

O intervalo entre as cirurgias, num mesmo paciente (lado direito e esquerdo), foi de 3 semanas.

No pós-operatório, isto é, nas primeiras 48 horas, os pacientes foram orientados a se alimentar de dieta líquida ou semilíquida, hiperprotéica, a evitar esforço físico e exposição demasiada ao sol, a não tocar na ferida cirúrgica e a não realizar bochechos.

6.4. Métodos de estudo dos parâmetros determinados

6.4.1. Edema (variação volumétrica da face)

Para a medida do edema pós-operatório foi utilizado um aparato preconizado por Almeida (1990), que, por sua vez, foi baseado no de Breytenbach (1978), com algumas modificações (Figuras 1 e 2). Para melhor entendimento de como as medidas foram obtidas, segue-se a descrição do mesmo, composto de 5 peças (a; b; c; d; e):

- a) ***Garfo de mordida*** — utilizou-se um garfo de mordida do arco facial de um articulador semi-ajustável (GNATUS 86000). Sobre este garfo, empregou-se material termoplástico (GODIBAR® - Lysanda Produtos Odontológicos Ltda.), levando a seu ponto de plasticidade máxima, segundo as instruções do fabricante. Obteve-se então, o registro da mordida em oclusão cêntrica (mordida habitual).
- b) ***Suporte*** — construiu-se um suporte de acrílico com uma abertura numa das extremidades, para que o cabo do garfo de mordida fosse introduzido e fixado com um parafuso. Na outra extremidade foi feito um chanfro para encaixar um suporte com uma régua milimetrada.
- c) ***Régua com suporte*** — construiu-se também em acrílico um suporte sobre o qual fixou-se uma régua metálica milimetrada. Esta peça podia ser fixada

tanto para a direita quanto para a esquerda do suporte principal, através de um parafuso.

- d) *Cursor* — novamente fazendo uso de resina acrílica, confeccionou-se uma peça que pudesse correr livremente sobre a régua e seu suporte e ser fixado para a mensuração. Nesta peça fez-se um orifício para que bastões metálicos pudessem deslizar perpendicularmente ao conjunto e serem fixados no aparato até então descrito.
- e) *Hastes e conformadores* — empregou-se bastões de aço inoxidável em cujas extremidades dobradas foram soldadas duas tiras de aço inox: uma côncava para a direita, a outra côncava para a esquerda. As tiras de aço eram flexíveis, possibilitando ao operador conformá-las e adaptá-las segundo o perfil facial lateral do paciente, nos dois lados mensurados. A conformação das tiras de aço foi feita de forma a acompanhar a borda do corpo da mandíbula partindo-se do ponto craniométrico Gônio até a linha mediana da face, na região do mento. Com esse procedimento tentou-se obter uma área maior na qual o edema expandiria os tecidos faciais externos, onde geralmente visualizou-se a deformidade daquela região facial.

As medidas foram obtidas no pré-operatório e 24 e 48 h após a cirurgia.

6.4.2. Trismo (variação da abertura bucal)

A medida do trismo, foi obtida pelas medidas da distância inter-incisal, através de um paquímetro, tendo, como pontos de referência, as bordas incisais dos incisivos centrais inferiores e superiores do lado direito (Figura 3 e 4)

As medidas foram obtidas no pré-operatório e 24 e 48 h após a cirurgia.

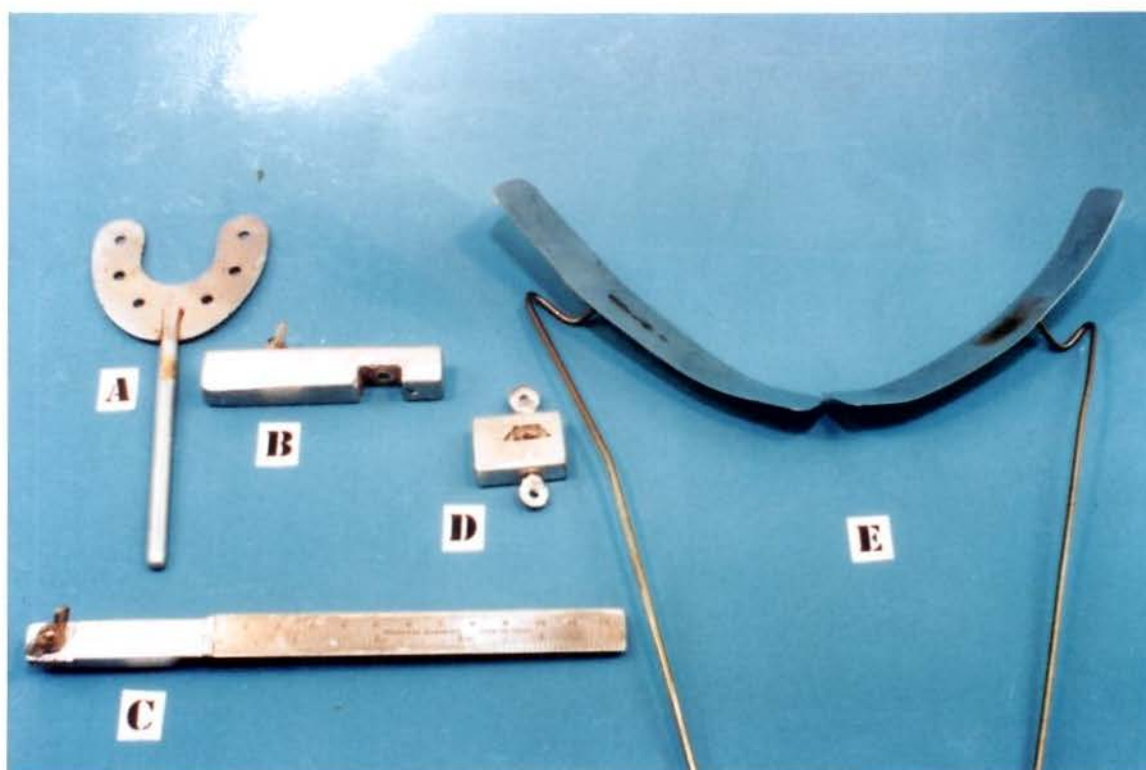


Figura 1. Aparato utilizado para medida de edema.



Figura 2. Paciente sendo submetido à medida da variação volumétrica da face.

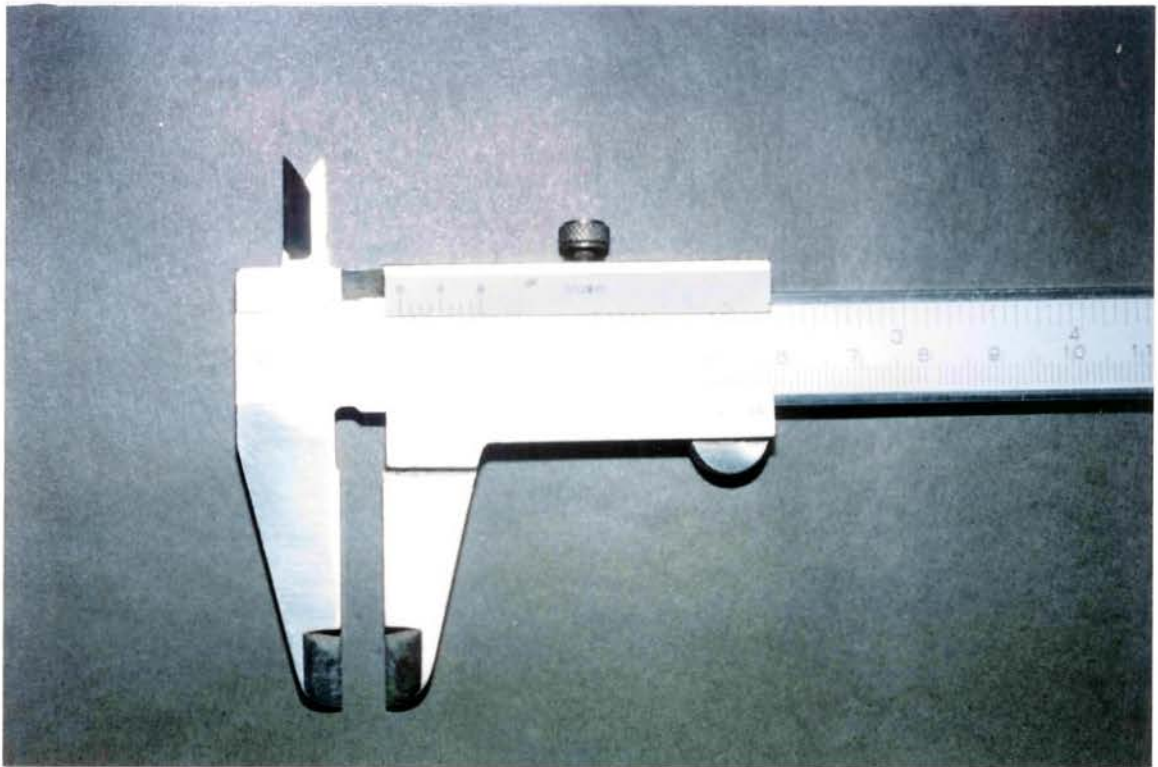


Figura 3. Paquímetro.



Figura 4. Paciente sendo submetido à medida da variação da abertura bucal.

6.4.3. Dor pós-operatória

Este parâmetro foi avaliado através de 2 métodos. Um deles se referiu ao consumo de analgésicos (Greenfield & Caruso, 1976; Pedersen, 1985), onde os pacientes foram instruídos a fazer uso de 1 ou 2 comprimidos de Tylenol 500 mg, somente em caso de ocorrência e persistência da dor, e anotar, durante o 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório, a quantidade de comprimidos e o horário em que foram consumidos.

No outro método, os pacientes foram instruídos a classificar a dor, durante o 1º, 2º e 3º dias do pós-operatório, numa escala visual analógica não numérica, variando da ausência de dor à dor máxima.

A quantidade de comprimidos, utilizada pelo paciente, e a classificação da dor, em escala, foram anotadas pelo mesmo, segundo as orientações expressas nos protocolos das Figuras 5 e 6.

Além disso, todos os dados dos pacientes e as medidas obtidas para cada parâmetro, em cada período de observação, foram anotadas numa ficha, como está ilustrado na Figura 7.

6.5. Análise estatística

- 1º) O delineamento empregado neste experimento foi o inteiramente ao acaso, com esquema fatorial de tratamento, sendo os fatores, drogas e horas com 2 (drogas A e B) e 3 níveis (24, 48, 72), respectivamente.
- 2º) Os dados obtidos deste foram submetidos à análise de variância, e utilizados para construir intervalos de confiança para as médias.

PROTOCOLO DE PESQUISA

Nome do paciente: _____
Data da intervenção _____ lado operado _____
Tratamento medicamentoso _____

Consumo de analgésicos

1º dia (dia em que foi realizada a cirurgia)

_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
Total _____

2º dia:

_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
Total _____

3º dia:

_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
Total _____

Orientação:

- Tomar 1 ou 2 comprimidos a cada 4 horas na ocorrência e de acordo com a intensidade da dor.

Consumo de Antiinflamatório

Orientação:

- Tomar um comprimido às _____ h no dia seguinte.

Classificação da dor segundo a escala

1º dia (dia em que foi realizada a cirurgia):

nenhuma dor _____ dor insuportável

2º dia:

nenhuma dor _____ dor insuportável

3º dia:

nenhuma dor _____ dor insuportável

Figura 5. Protocolo utilizado pelos pacientes para anotação dos parâmetros relativos à sintomatologia dolorosa, quando do uso do piroxicam.

PROTOCOLO DE PESQUISA

Nome do paciente: _____
Data da intervenção _____ lado operado _____
Tratamento medicamentoso _____

Consumo de analgésicos

1º dia (dia em que foi realizada a cirurgia)

_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
Total _____

2º dia:

_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
Total _____

3º dia:

_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
_____ comprimido(s) às _____ h
Total _____

Orientação:

- Tomar 1 ou 2 comprimidos a cada 4 horas na ocorrência e de acordo com a intensidade da dor.

Consumo de Antiinflamatório

Orientação:

- Tomar um comprimido às _____ h no dia em que foi realizada a cirurgia e no dia seguinte, 1 comprimido às _____ h e outro às _____ h.

Classificação da dor segundo a escala

1º dia (dia em que foi realizada a cirurgia):

nenhuma dor _____ dor insuportável

2º dia:

nenhuma dor _____ dor insuportável

3º dia:

nenhuma dor _____ dor insuportável

Figura 6. Protocolo utilizado pelos pacientes para anotação dos parâmetros relativos à sintomatologia dolorosa, quando do uso do nimesulide.

Nome do Paciente: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Cor: _____

Data da Intervenção: _____ Lado operado: _____ Duração: _____

Tratamento Medicamentoso: _____

MEDIDAS

Parâmetros	1º dia ()	2º dia ()	3º dia ()
Edema			
Trismo			
Total de Comprimidos			
Escala			

Data da Intervenção: _____ Lado operado: _____ Duração: _____

Tratamento Medicamentoso: _____

MEDIDAS

Parâmetros	1º dia ()	2º dia ()	3º dia ()
Edema			
Trismo			
Total de Comprimidos			
Escala			

Figura 7. Ficha utilizada pelo pesquisador para as anotações dos dados relativos ao paciente e das medidas obtidas em cada parâmetro.

7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

Os resultados obtidos serão apresentados a seguir separadamente, de acordo com os parâmetros avaliados. Os valores destes, em cada tempo de estudo, encontram-se nos Anexos deste trabalho, nas páginas 76, 77, 78 e 79 (Anexo 1, Anexo 2, Anexo 3 e Anexo 4, respectivamente).

Os dados obtidos foram então submetidos à análise de variância e utilizados para construir intervalos de confiança para as médias.

7.1. Edema

A análise de variância bem como as médias e os intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95% de probabilidade para a variação volumétrica da face (edema), para as drogas A e B, nos períodos pós-operatórios de 0 - 24 h e 24 - 48 h para cada medicamento utilizado estão nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Análise de variância da variação volumétrica da face em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs (GL = graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio; F = valor obtido pelo teste de Tuckey e CV = causas de variação).

Causas de variação	GL	SQ	QM	F	Pr > F
Droga	1	0,500	0,500	0,15	0,6998
Horas	1	316,680	316,680	94,97	0,0001
Drogas x horas	1	17,013	17,013	5,10	0,0271
Resíduo	68	226,750	3,334		
Total	71	560,944			

CV% = 15,577

Tabela 2. Média (s), desvio padrão (sd) e intervalo de confiança (CLM) da variação volumétrica da face em mm para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.

Períodos	Droga					
	A			B		
	s	sd	CLM	s	sd	CLM
0 — 24 hs	14,388	2,186	13,301-15,476	13,250	1,825	12,342-14,157
24 — 48 hs	9,222	1,592	8,430-10,014	10,027	1,640	9,212-10,843

Para melhor visualização e comparação entre as variáveis, as médias e os intervalos de confiança são mostrados nos Gráficos 1 e 2.

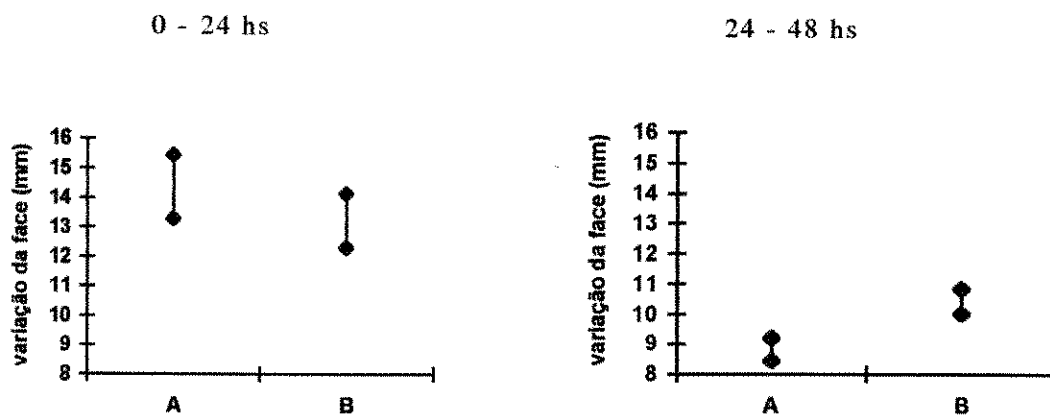


Gráfico 1. Representação gráfica dos intervalos de confiança (95%), da variação volumétrica da face em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.

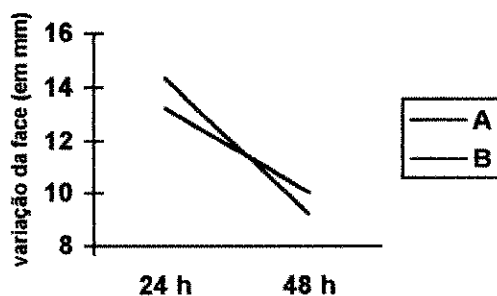


Gráfico 2. Representação gráfica das médias da variação volumétrica da face em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.

7.2. Trismo

A análise de variância, bem como, as médias e os intervalos de confiança, com coeficiente de confiança de 95% de probabilidade para a variação da abertura bucal (trismo), para as drogas A e B, nos períodos pós-operatórios de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs, estão nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3. Análise de variância da variação da abertura bucal, em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs (GL = graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio; F = valor obtido pelo teste de Tuckey e CV = causas de variação).

Causas de variação	GL	SQ	QM	F	Pr > F
Droga	1	6,125	6,125	0,18	0,6692
Horas	1	4950,125	4950,125	148,77	0,0001
Drogas x horas	1	16,055	16,055	0,48	0,4896
Resíduo	68	2262,638	33,274		
Total	71	7234,944			

CV% = 31,655

Tabela 4. Média (s), desvio padrão (sd) e intervalo de confiança (CLM) da variação da abertura bucal, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.

Períodos	Droga					
	A			B		
	s	sd	CLM	s	sd	CLM
0 — 24 hs	25,750	7,757	21,892-29,607	27,277	7,223	23,685-30,870
24 — 48 hs	10,111	3,668	8,286-11,935	9,700	2,696	8,408-11,091

Para melhor visualização e comparação entre as variáveis, as médias e os intervalos de confiança são mostrados nos Gráficos 3 e 4.

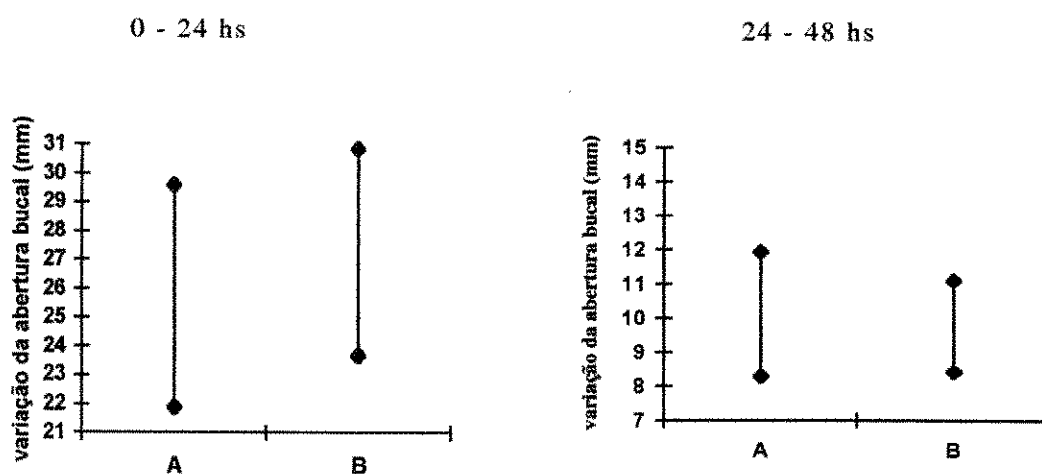


Gráfico 3. Representação gráfica dos intervalos de confiança (95%), da variação da abertura bucal, em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.

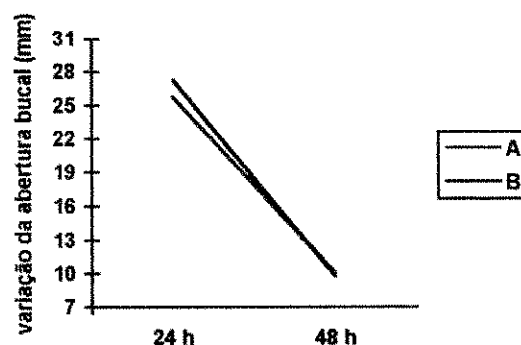


Gráfico 4. Representação gráfica das médias da variação da abertura bucal, em mm, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs e 24 — 48 hs.

7.3. Dor (escala)

A análise de variância, bem como as médias e os intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95% de probabilidade para a dor, segundo a escala analógica, para as drogas A e B nos períodos pós-operatório de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs, estão nas Tabelas 5, 6 e 7.

Tabela 5. Análise de variância dos dados obtidos para a dor, segundo a escala analógica, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs (GL = graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio; F = valor obtido pelo teste de Tukey e CV = causas de variação).

Causas de variação	GL	SQ	QM	F	Pr > F
Droga	1	66,426	66,426	7,66	0,0067
Horas	2	18,527	9,269	1,07	0,3472
Drogas x horas	2	2,022	1,011	0,12	0,8900
Resíduo	102	883,992	8,666		
Total	107	970,969			

CV% = 96,492

Tabela 6. Média (s), desvio padrão (sd) e intervalo de confiança (CLM) dos dados obtidos para a dor, segundo a escala analógica, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs.

Períodos	Droga					
	A			B		
	s	sd	CLM	s	sd	CLM
0 — 24 hs	2,772	2,809	1,345-4,169	4,500	3,462	2,778-6,221
24 — 48 hs	1,838	3,078	0,308-3,369	3,633	2,794	2,243-5,023
48 — 72 hs	2,188	2,724	0,832-3,543	3,570	2,939	2,107-5,032

$$S_A = 2,667 \text{ b}$$

$$S_B = 3,8352 \text{ a}$$

Tabela 7. Percentagens de pacientes que descreveram a dor segundo a escala analógica, representadas em faixas desta.

Horas Faixas	Droga							
	A				B			
	0 - 24	24 - 48	48 - 72	S	0 - 24	24 - 48	48 - 72	S
1 - 4	61,1	78,8	72,2	70,7	50	61,1	61,1	57,4
4 - 8	33,3	11,1	22,2	22,2	22,2	27,7	27,7	25,8
8 - 10	5,5	11,1	5,5	7,4	27,7	11,1	11,1	16,6

Para melhor visualização e comparação entre as variáveis, as médias e os intervalos de confiança são mostrados nos Gráficos 5 e 6.

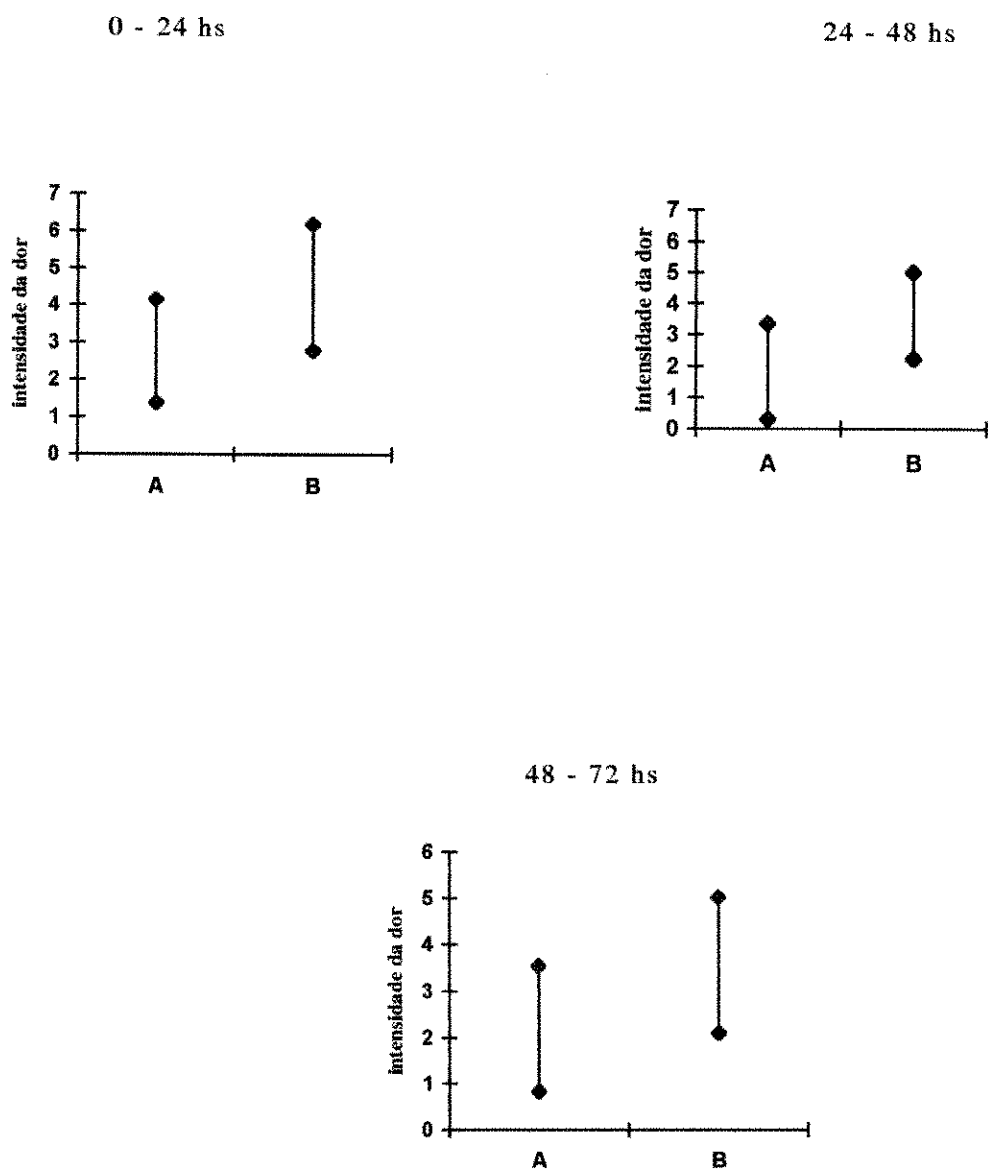


Gráfico 5. Representação gráfica dos intervalos de confiança (95%), dos dados obtidos para a dor segundo a escala analógica, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs.

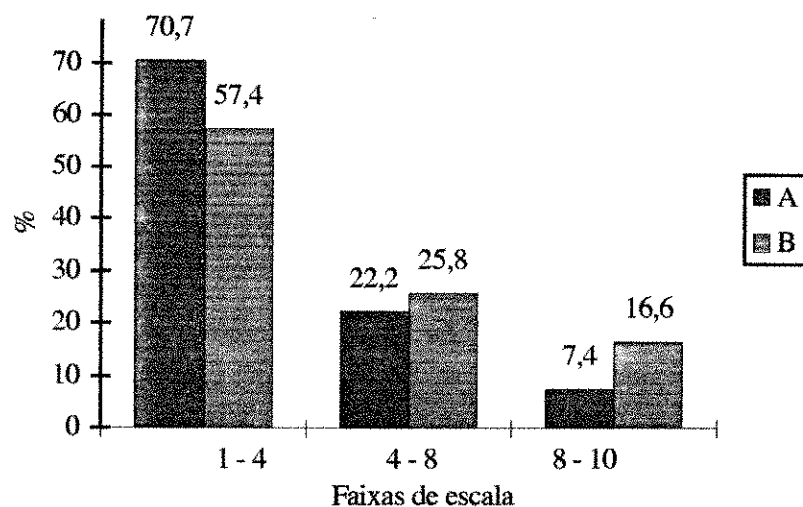


Gráfico 6. Representação gráfica dos dados percentuais médios obtidos segundo a escala analógica representados em faixas desta.

7.4. Dor (consumo de analgésicos)

A análise de variância, bem como as médias e os intervalos de confiança com coeficiente de confiança de 95% de probabilidade para a dor, segundo o consumo de analgésicos pelos pacientes, para as drogas A e B, períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs, estão nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8. Análise de variância dos dados obtidos para a dor, segundo o consumo de analgésicos para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs (GL = graus de liberdade, SQ = soma dos quadrados; QM = quadrado médio; F = valor obtido pelo teste de Tuckey e CV = causas de variação).

Causas de variação	GL	SQ	QM	F	Pr > F
Droga	1	8,898	8,898	8,07	0,0054
Horas	2	3,166	1,583	1,44	0,2428
Drogas x horas	2	0,351	0,175	0,16	0,852
Resíduo	102	112,500	1,102		
Total	107	124,916			

CV% = 64,080

Tabela 9. Média (s), desvio padrão (sd) e intervalo de confiança (CLM) dos dados obtidos para a dor, segundo o consumo de analgésicos, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs.

Períodos	Droga					
	A			B		
	s	sd	CLM	s	sd	CLM
0 — 24 hs	1,388	0,777	1,002-1,775	1,833	1,150	1,261-2,405
24 — 48 hs	1,500	1,150	0,927-2,072	2,222	1,003	1,723-2,721
48 — 72 hs	1,166	1,150	0,593-1,738	1,722	1,017	1,215-2,228

$S_A = 1,351$ b

$S_B = 1,926$ a

Para melhor visualização e comparação entre as variáveis, as médias e os intervalos de confiança são mostrados nos Gráficos 7 e 8.

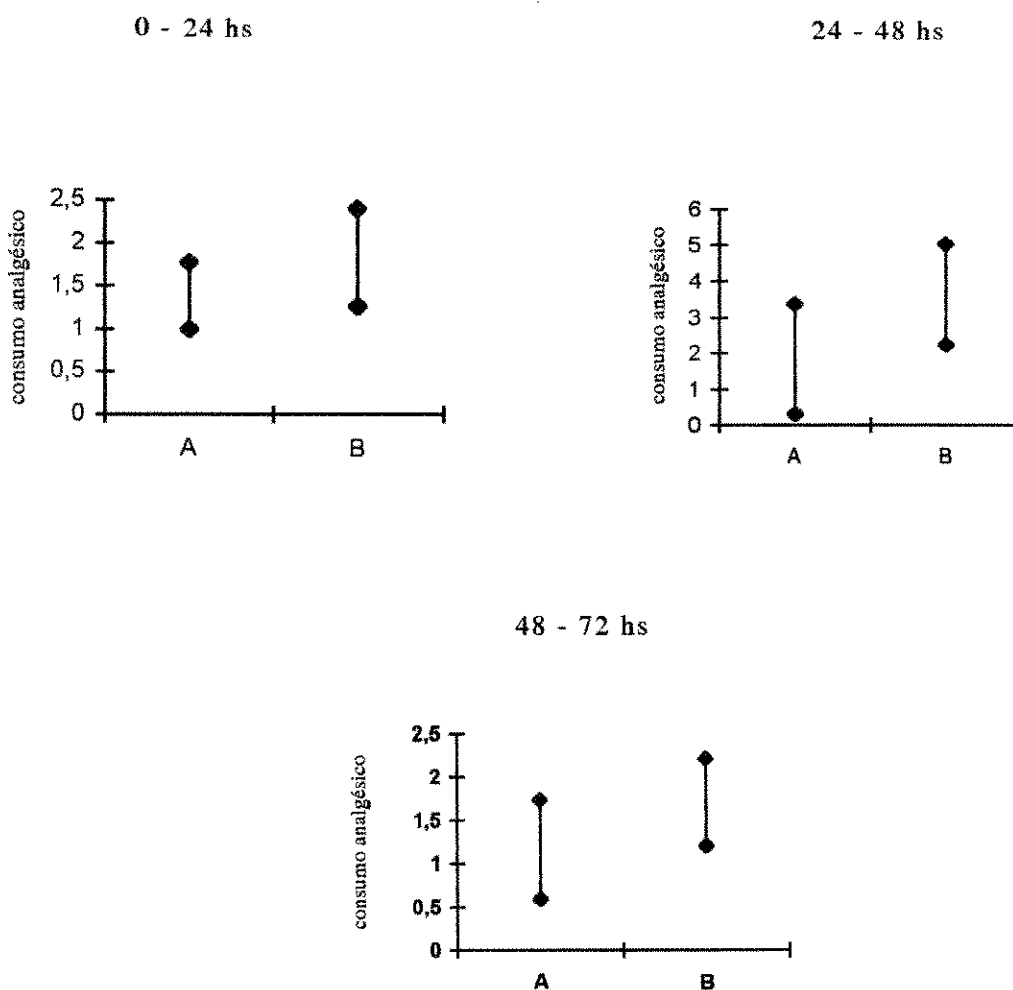


Gráfico 7. Representação gráfica dos intervalos de confiança (95%), dos dados obtidos para a dor, segundo o consumo de analgésicos, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs.



Gráfico 8. Representação gráfica das médias dos dados obtidos para dor segundo o consumo de analgésicos, para as drogas A e B, nos períodos de 0 — 24 hs, 24 — 48 hs e 48 — 72 hs.

8. DISCUSSÃO

8. DISCUSSÃO

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

A estimulação dos leucócitos polimorfonucleares, acumulados nos tecidos inflamados, é seguida pela liberação de várias substâncias inflamatórias, tais como as enzimas lisossomiais (hidrolases ácidas e proteinases neutras), metabólitos do ácido aracdônico (prostaglandinas, tromboxanas e leucotrienas) e derivados tóxicos oxigenados (Capsoni *et alii*, 1987).

As substâncias inflamatórias promovem a vasodilatação, a diminuição do fluxo sangüíneo e o aumento da permeabilidade vascular. O calibre aumentado dos vasos sangüíneos pode ser tal que induz a uma estase circulatória. Paralelamente, ocorre uma tumefação do endotélio, também pela ação dos mediadores químicos, criando condições favoráveis ao aumento da permeabilidade e, conseqüentemente, provocando a exsudação. Este acúmulo de líquido, no compartimento extracelular intersticial, configura o edema inflamatório (Almeida, 1990).

Além do aparecimento do edema, no processo inflamatório aparece também uma sintomatologia dolorosa, geralmente variando de pequena a grande intensidade e desencadeada pela ação dos mediadores químicos vasoativos.

A dor inflamatória resulta da ação concomitante de dois mecanismos distintos de estimulação dos nociceptores. Um mecanismo ativa diretamente o influxo de Na^+ , e é responsável pela iniciação da ativação do receptor (histamina, bradicidina, estimulação térmica ou mecânica). O segundo mecanismo não gera atividade nociceptora, mas facilita a sua ativação. Isto é devido, provavelmente, a eventos metabólicos que ocorrem no nociceptor e está associado com o aumento de AMPc e Ca^{++} . Assim, as prostaglandinas do tipo E_2 e I_2 (prostaciclina), liberadas durante a inflamação, podem interagir com os receptores de membranas, ativando a adenilciclase (que induz ao aumento do AMPc) e/ou promovendo o influxo de Ca^{++} (Lorenzetti & Ferreira, 1985).

Também é de suma importância, para o presente estudo, destacar que, além do mecanismo acima descrito, existe também a ação dos leucócitos, que migram e se acumulam no local da inflamação; são responsáveis pela liberação de enzimas lisossômicas e pela produção de radicais oxigenados livres (superóxido, peróxido de hidrogênio e hidroxilas livres), como decorrência dos processos de fagocitose e digestão enzimática dos restos inflamatórios. Estes radicais livres, se por um lado fazem parte de um mecanismo protetor contra microrganismos invasores, por outro lado, quando liberados em excesso, são tóxicos às células do hospedeiro, gerando mais inflamação e, conseqüentemente, hiperalgesia (Klebanoff, 1980; Harlan *et alii*, 1981; Weiss *et alii*, 1981; Palmblad, 1984).

Desta forma, pode-se concordar com Jasani (1979), que afirma que a redução do acúmulo extravascular e a degradação dos leucócitos polimorfonucleares, pode resultar em hipoalgesia ou analgesia.

Além da análise da dor e do edema, achou-se oportuno, no pre-

sente estudo, investigar a limitação da abertura bucal (trismo), que se segue à remoção dos terceiros molares inferiores retidos. Este fenômeno caracteriza-se por uma contração muscular patológica severa, produzida por estímulos repetidos, dentro de uma frequência que não permite o relaxamento muscular, atingindo, neste caso, os músculos da mastigação, principalmente o masseter. Além disto, a redução da abertura bucal não deixa de ser consequência de um mecanismo voluntário, onde a limitação dos movimentos mandibulares ocorre com o intuito de evitar a sensação dolorosa (Pedersen, 1985).

Após o descrito, torna-se oportuno relatar um conceito formulado por Ross (1968): "Sendo a inflamação o fator básico necessário a um rápido e contínuo estímulo para a fibrogênese, um controle adequado, porém nunca inibitório, resulta em melhor evolução de um processo tecidual de reparação".

Os agentes antiinflamatórios não-esteróides são um excelente meio de controle deste processo, e têm em comum, a habilidade de inibir a enzima cicloxigenase, prevenindo, por sua vez, a formação de prostaglandinas e tromboxanas (Kuehl & Egan, 1980; Samuelsson, 1983). Outros estudos, no entanto, sugerem que os agentes antiinflamatórios não-esteróides possuem um espectro diferente de atividade sobre as funções dos leucócitos humanos, tais como, agregação, quimiotaxia, liberação de enzimas lisossomiais e ruptura de metabólicos, o que não depende unicamente da inibição de prostaglandinas (Abramson *et alii*, 1983; Goodwin & Ceuppens, 1983).

O piroxicam é um ácido enólico, pertencente à família do oxicam, sendo um potente inibidor da síntese de prostaglandinas. Sua eficácia foi amplamente comprovada, por vários estudos realizados no área médica (Rhode *et alii*, 1980; Ulloa & Mar, 1983; De La Torre, 1984; Boeckstyns *et alii*, 1992) e na área odontológica (Onishi *et alii*, 1983; Sunshine *et alii*, 1985; Piironen *et alii*, 1985; Nelson *et alii*, 1987; Bruno *et alii*, 1987).

Além disso, os estudos de Kaplan *et alii* (1984), Abramson *et alii* (1984) e de Williams & Minta (1985), demonstraram que além da inibição da

síntese de prostaglandinas, o piroxicam age sobre o acúmulo de leucócitos polimorfonucleares inibindo a liberação de várias substâncias inflamatórias, como enzimas lisossomiais, metabólitos do ácido aracdônico (prostaglandinas e leucotrienos) e derivados oxigenados livres. Cada um destes componentes têm sido considerados em parte responsáveis por alterações patológicas nos sítios inflamatórios, em particular, os radicais livres oxigenados, têm recebido mais atenção. Estes efeitos podem também ser observados quando do uso de alguns outros antiinflamatórios do grupo dos não-esteróides embora o grau de inibição varie de acordo com a droga utilizada. O mecanismo pelo qual este fenômeno ocorre ainda não foi bem esclarecido.

Os antiinflamatórios não esteróides possuem diferentes spectrum de atividade na função do leucócito humano, o que sugere que têm efeito direto na função da célula fagocitária independentemente de sua ação sobre a inibição da síntese de prostaglandinas (Capsoni *et alii*, 1987).

O nimesulide e seu metabólito 4-OH, também inibem a quebra respiratória dos neutrófilos fagocitários, porém, sem afetar sua resposta quimiotática ou fagocitária. A inibição da produção do ânion superóxido pelos neutrófilos, é um importante mecanismo de ação do nimesulide. Assim sendo, o nimesulide tem ação sobre a produção de prostaglandinas, associada à inibição da liberação excessiva de oxigênio, por parte dos granulócitos e macrófagos, durante a inflamação (Capsoni *et alii*, 1987).

O nimesulide tem em sua estrutura química o grupo funcional sulfonanilídico, ao invés do carboxílico, mais comumente encontrado nos demais fármacos antiinflamatórios não-esteróides. O grupo sulfonanilídico bloqueia as prostaglandinas do processo inflamatório (PG_1 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$), sem, por outro lado, interferir, a nível gástrico, sobre aquelas de ação citoprotetora (PGE , PGI_2), segundo Bucci *et alii* (1990). Este fato reduz a frequência de efeitos colaterais, quando do uso do nimesulide. Estes efeitos são muito comuns ao grupo dos antiinflamatórios não-esteróides, ocorrendo principalmente nos tratamentos prolongados e nos pacientes de risco (Dessain *et alii*, 1979; Ger-

ber, 1987), sendo mais freqüentes os fenômenos de ordem gastroentérico.

Expostos os fenômenos de maior relevância no processo inflamatório, passamos, a seguir, às discussões dos resultados obtidos na presente investigação.

O estudo das medidas da variação volumétrica da face, obtidas de pacientes submetidos à administração do nimesulide ou do piroxicam, através da análise de variância, como está exposto na tabela 1, demonstrou que as duas drogas foram capazes de inibir o edema nos períodos de 0 — 24 e 24 — 48 hs, de maneira bastante semelhante, não havendo diferença estatisticamente significativa entre elas. Apesar disto, analisando-se o exposto na Tabela 2, pudemos observar que os valores médios, foram menores naqueles pacientes que consumiram o piroxicam, quando comparados àqueles obtidos para os que consumiram o nimesulide, nas primeiras 24 hs. Por outro lado, o mesmo não foi observado no período de 24 — 48 hs, onde os valores obtidos para os pacientes que receberam o piroxicam foram pouco maiores do que aqueles que receberam o nimesulide (Gráfico 1). Desta forma, pudemos dizer que houve interação entre droga e hora, como está exposto na Tabela 1, isto é, que o comportamento das duas drogas não se manteve, no período de 24 — 48 hs (Gráfico 2).

O estudo das medidas da variação da abertura bucal, obtidos de pacientes submetidos à administração do nimesulide ou do piroxicam, através da análise da variância, como está exposto na Tabela 3, demonstrou que as duas drogas foram capazes de inibir o trismo, de maneira bastante semelhante, não havendo diferença estatisticamente significativa entre elas. Os valores médios expostos na Tabela 4 demonstraram que o comportamento das duas drogas foi semelhante nos períodos de 0 — 24 e de 24 — 48 hs (Gráfico 3 e 4).

O estudo das medidas da dor, descrita pelos pacientes, segundo a escala analógica, após a administração do nimesulide ou do piroxicam, atra-

vés da análise de variância, como está exposto na Tabela 5, demonstrou que houve diferença estatisticamente significativa entre as duas drogas, nos períodos de 0 — 24, 24 — 48 e 48 — 72 hs. Portanto, analisando-se o exposto na Tabela 6, pudemos observar nos intervalos de confiança, que os valores obtidos foram menores naqueles pacientes que consumiram o nimesulide quando comparados àqueles obtidos para os que consumiram o piroxicam, em todos os períodos de observação (Gráfico 5).

Por ser a dor descrita na escala analógica, um sintoma subjetivo, este parâmetro foi analisado segundo faixas desta mesma escala e os pacientes distribuídos em percentagens. Assim sendo, os resultados anteriores também encontraram suporte naqueles obtidos em percentagens na Tabela 7, onde se pode observar que, em média, 70,7% dos pacientes que consumiram o nimesulide descreveram a dor na faixa de 1 a 4 cm, em contraste com 57,4% daqueles que consumiram o piroxicam. Para os valores mais altos da escala, 22,2% dos pacientes que consumiram o nimesulide e 25,8% dos que consumiram o piroxicam, descreveram dor na faixa de 4 a 8 cm e 5,5% dos pacientes que consumiram o nimesulide e 16,6% dos que consumiram o piroxicam, descreveram dor na faixa de 8 a 10 cm. A maior diferença foi constatada no período de 24 hs, onde apenas 5,5% dos pacientes que consumiram nimesulide relataram dor na faixa de 8 a 10, em contraste com 27,7%, daqueles que consumiram o piroxicam (Gráfico 6).

Da mesma forma, os mesmos resultados puderam ser observados, pelo consumo de comprimidos de analgésicos, pelos pacientes, pois o estudo da dor por este método, após a administração do nimesulide ou do piroxicam, através da análise de variância, como esta exposto na Tabela 8, demonstrou que houve diferença estatisticamente significativa entre as duas drogas nos períodos de 0 — 24, 24 — 48 e 48 — 72 hs. Portanto, analisando-se o exposto na Tabela 9, pudemos observar que os valores médios foram menores naqueles pacientes que consumiram o nimesulide quando comparados aqueles obtidos para os que consumiram o piroxicam, em todos os períodos de observação (Gráfico 7). Como o comportamento das duas drogas se manteve nos períodos de 0 — 24,

24 — 48 e 48 — 72 hs, pudemos dizer que não houve interação entre elas (Gráfico 8).

Assim sendo, os resultados obtidos demonstraram que tanto o uso do piroxicam quanto o do nimesulide, foram eficazes no controle do edema e do trismo, de maneira bastante semelhante. Assim, concordamos com os estudos realizados por Onishi *et alii* (1983), que observaram redução ou o desaparecimento total do edema entre os 3^{os}. e 6^{os}. dias de pós-operatório, com a administração de piroxicam, e com Paes & Rosteiro (1983), Cornaro (1983), Aliventi *et alii* (1987), Scolari *et alii* (1990), Bucci *et alii* (1990), De Francesco & Palattella (1990), que observaram uma considerável redução do edema, nos 2^o dia do pós-operatório de cirurgias orais, com a administração de nimesulide. Também encontramos suporte nos achados de Scolari *et alii* (1990) e Cornaro (1983), que também observaram uma rápida ação do nimesulide já no 2^o dia do pós-operatório de cirurgias orais quando comparado à ação de outras drogas do grupo dos antiinflamatórios não-esteróides.

Da mesma forma, concordamos com os resultados obtidos por Aliventi *et alii* (1987) que observaram a eficácia do nimesulide na redução do trismo, nos 1^{os}. e 2^{os}. dias do pós-operatório das cirurgias de terceiros molares e outras cirurgias orais.

Embora, em relação à variação volumétrica da face (edema) e à variação da abertura bucal (trismo), não tenham sido constatadas diferenças estatisticamente significativas, o mesmo não foi observado em relação à dor.

Assim, apesar de comprovada a eficácia analgésica do piroxicam já nas primeiras horas que se seguem às cirurgias orais nos estudos de Onishi *et alii* (1983), Sunshine *et alii* (1985), Nelson & Bergman (1986), Olson *et alii* (1987), Nelson *et alii* (1987), Piironen *et alii* (1985), Melzack *et alii* (1985), Bruno *et alii* (1987), Parsloe *et alii* (1988), Negm (1989) e Hutchison *et alii* (1990), que compararam este à placebo e/ou a outras drogas do seu grupo, o nimesulide demonstrou melhores resultados.

O nimesulide foi uma droga eficaz no controle da sintomatologia

dolorosa já nas primeiras horas que se seguem às cirurgias orais, como foi demonstrado nos estudos realizados por Cornaro (1983), Aliventi *et alii* (1987) e Bucci *et alii* (1990), que o compararam a placebos; Bianchi *et alii* (1989), Solimei *et alii* e De Francesco & Palattella (1990) que observaram seu efeito isoladamente; e Pais & Rosteiro (1983) e Scolari *et alii* (1990), que o compararam a outras drogas de seu grupo.

Da mesma forma, para este parâmetro, encontramos suporte nos resultados obtidos por Fossaluzza & Montagnani (1989) e Stefanoni *et alii* (1990), entre outros, que encontraram que o nimesulide é um dos antiinflamatórios mais potentes, dentro do grupo dos não-esteróides, senão o melhor, no que se refere ao controle da dor na artrite reumatóide e doenças correlatas.

Mais especificamente, considerando o resultado da presente investigação, estamos em acordo com o obtido por Valdes (1992), que demonstrou que o nimesulide foi mais eficaz que o piroxicam no controle da sintomatologia dolorosa nos pacientes portadores de dorsolombalgias de origem artrósica.

A explicação para este fato pode estar no mecanismo de ação adicional que o nimesulide possui, além da inibição da síntese de prostaglandinas, pela inibição da via ciclogênase que, nos demais antiinflamatórios do grupo dos não-esteróides, parece ser o importante.

O mecanismo de ação do nimesulide, bem descrito por Capsoni *et alii* em 1987 e citado por autores como Bucci em 1990 e Valdes em 1992, entre outros, consiste de uma pequena atividade inibitória da ciclooxigenase e consequentemente da síntese de prostaglandinas (Vigdahl & Tukey, 1977), somada a um importante efeito inibitório da formação de radicais superóxido (Dallegrì *et alii*, 1990) e a uma ação bloqueadora da via do complemento (Auteri *et alii*, 1988), o que explicaria sua mínima toxicidade gastrointestinal. Em diversos estudos clínicos, comparativos e não comparativos, realizados em pacientes com doença reumática, traumatismos e dor pós-operatória, este fár-

maco, na dose de 200 mg/dia, tem demonstrado eficácia igual ou superior à maioria dos antiinflamatórios não-esteróides, com a vantagem de possuir menor incidência de efeitos adversos (Magarò *et alii*, 1989; Reiner & Magni, 1982). Por outro lado, embora o piroxicam tenha sido considerado, atualmente, por muitos autores, como um fármaco de grande valor no tratamento das doenças reumáticas, mioosteo articulares e traumáticas (Ulloa & Mar, 1983; Amlie *et alii*, 1987; Boeckstyns, 1992), não deve ser desprezado o seu efeito adverso mais freqüente, o sangramento gastrointestinal (Gerber, 1987), principalmente quando de seu uso prolongado.

A tolerância aos fármacos estudados foi boa, sendo que nenhum paciente relatou reação medicamentosa adversa, durante o tratamento.

O presente estudo comparou o nimesulide e o piroxicam na prática odontológica, demonstrando a eficácia do nimesulide no alívio das manifestações inflamatórias e, principalmente, dos quadros dolorosos pós-cirúrgicos de pacientes submetidos à cirurgia de extração de terceiros molares retidos.

9. CONCLUSÕES

9. CONCLUSÕES

Baseado na discussão dos resultados e dentro das condições do presente estudo, pode-se concluir que:

- 1.** O piroxicam demonstrou, em média, maior eficácia, no controle do edema pós-operatório do que o nimesulide no período de 0 - 24 hs, sendo que, o oposto foi observado no período de 24 - 48 hs, embora estas diferenças não tenham sido comprovadas estatisticamente.
- 2.** O nimesulide reduziu o edema pós-operatório mais rapidamente do que o piroxicam, no período de 24 - 48 hs.
- 3.** O nimesulide e o piroxicam tiveram comportamento semelhante no controle do trismo pós-operatório nos períodos de 0 - 24 hs e de 24 - 48 hs.
- 4.** O nimesulide foi comprovadamente mais eficaz no controle da dor pós-operatória do que o piroxicam, nos períodos pós-operatórios de 0 - 24, 24 - 48 e 48 - 72 hs.
- 5.** O nimesulide demonstrou ser o medicamento de escolha no controle das ocorrências pós-operatórias que se seguem às cirurgias de remoção de terceiros molares inferiores retidos, quando comparado ao piroxicam.

10. ANEXOS

Anexo 1. Variação volumétrica da face (em mm), em 18 pacientes, de acordo com a droga antiinflamatória utilizada e o tempo de estudo.

Pacientes	Droga	0 — 24 h	0 — 48 h
1	A	2	2
	B	5	4
2	A	4	5
	B	3	4,5
3	A	1,5	1
	B	2	2
4	A	3,5	2,5
	B	4	5
5	A	2,5	3,5
	B	4	7
6	A	4,5	5,5
	B	2	1
7	A	9,5	5,5
	B	3	2
8	A	3	3
	B	1	0,5
9	A	4	3
	B	7,5	4,5
10	A	8,5	5,5
	B	3,5	1,5
11	A	3,5	3
	B	1,5	3
12	A	5	1,5
	B	4	5
13	A	3,5	3
	B	6	6
14	A	2	3
	B	5	8
15	A	5	6
	B	1	1
16	A	6	4
	B	3	3
17	A	7	5
	B	2	1
18	A	4	3
	B	1	3

Anexo 2. Variação da abertura bucal (em mm), em 18 pacientes, de acordo com a droga antiinflamatória utilizada e o tempo de estudo.

Pacientes	Droga	0 — 24 h	0 — 48 h
1	A	0	0
	B	26	25
2	A	12	15
	B	3	2
3	A	4,5	6
	B	17,5	17,5
4	A	12	12
	B	20	19
5	A	19	26
	B	19	16,5
6	A	17,5	15
	B	25,5	23
7	A	19	13,5
	B	16	15
8	A	27,5	23,5
	B	20	22,5
9	A	19,5	19,5
	B	29	31
10	A	15,5	13,5
	B	8	8
11	A	26	30
	B	22	21
12	A	22	23
	B	7	16
13	A	0	0
	B	21	20
14	A	18	24
	B	18	16
15	A	15	13
	B	19	16
16	A	21	15
	B	17	16
17	A	15	12,5
	B	5	5
18	A	20	23
	B	18	17

Anexo 3. Consumo de analgésicos (nº de comprimidos), em 18 pacientes, de acordo com a droga antiinflamatória utilizada e o tempo de estudo.

Pacientes	Droga	0 —24 h	24 — 48 h	48 —72 h
1	A	2	2	1
	B	4	3	1
2	A	3	2	1
	B	3	0	0
3	A	1	2	2
	B	1	2	1
4	A	2	1	3
	B	2	2	3
5	A	2	4	4
	B	1	3	2
6	A	1	0	1
	B	3	3	2
7	A	1	1	2
	B	0	0	0
8	A	1	3	2
	B	2	2	1
9	A	1	1	0
	B	1	3	1
10	A	0	0	0
	B	1	2	2
11	A	1	1	0
	B	1	2	2
12	A	1	2	1
	B	2	2	2
13	A	2	2	1
	B	4	3	1
14	A	2	3	2
	B	3	4	4
15	A	1	0	0
	B	2	2	3
16	A	2	1	1
	B	1	3	2
17	A	0	0	0
	B	1	2	2
18	A	2	1	0
	B	1	2	2

Anexo 4. Variação da sintomatologia dolorosa em 18 pacientes, segundo a escala, de acordo com a droga antiinflamatória utilizada e o tempo de estudo.

Pacientes	Droga	0 — 24 h	24 — 48 h	48 — 72 h
1	A	3,1	0	2,3
	B	10	4,3	4
2	A	4,2	4,3	4,3
	B	6	0,7	1,0
3	A	0,3	0,3	2,6
	B	9	5,7	3,2
4	A	2,3	0,5	5,4
	B	1,3	1,8	3,4
5	A	9,3	9,4	9,6
	B	8	6,5	3,4
6	A	0,4	0	0,1
	B	2,7	6	9,4
7	A	5,4	3,2	4,1
	B	0	0	0
8	A	4	8,1	5,4
	B	4,7	1,8	0,8
9	A	5	0	0
	B	10	9,5	4
10	A	0	0	0
	B	1,1	2,3	1,1
11	A	0	0	0
	B	0,1	0	0,4
12	A	5	0,4	0
	B	3,1	2,9	3,4
13	A	2,9	0	2,1
	B	6	3,9	4
14	A	7	6,2	2,9
	B	8,4	8,3	8,6
15	A	0,8	0,2	0
	B	3,2	5	7
16	A	0,2	0,5	0,6
	B	4,9	3,2	4,5
17	A	0	0	0
	B	2,1	3,3	2,1
18	A	0	0	0
	B	0,4	0,2	0,4

11. SUMMARY

11. SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate the efficacy of nimesulide (100 mg) and piroxicam (20 mg) in the control of pain, trismus, and swelling, after extraction of impacted lower third molars.

The population comprised 18 healthy subjects who needed removal of 2 identical mandibular third molars. Each individual served as his own control as the teeth were removed in 2 sittings with either nimesulide (100 mg — 4 tablets) — one tablet 1 h before the removal of the tooth and each 12 h, or piroxicam (20 mg — 2 tablets) — one tablet 1 h before the extraction and the their in the following day. All the patients received 1 h before the surgery one tabler of 5,0 mg diazepam. After the operations the patients were supplied with 10 tables of 500 mg paracetamol and asked to record the time and number of tablets intake.

The results showed that both drugs had a similar effect in the swelling and trismus with no statistical difference, although in the swelling evaluation the piroxicam showed greater efficacy than the other drug in the period of 0 — 24 hs and less in the period of 24 — 48 hs.

Nimesulide had a greater efficacy than piroxican in the control of

pain in the periods of 0 — 24, 24 — 48 and 48 — 72 hs.

It was concluded that the use of nimesulide would be more indicated than piroxicam with a minor probability of side effects.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMSON, S.; EDELSON, H.; KAPLAN, H.; GIVEN, W.; WEISSMANN, G. The neutrophil on rheumatoid arthritis: its role and the inhibition of its activation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatism*, 13 (Suppl. 1) 148-53, 1983.
- ABRAMSON, S.; EDELSON, H.; KAPLAN, H.; LUDEWIG, R.; WEISSMANN, G. Inhibition of Neutrophil Activation by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am. J. Med.*, Oct. 15: 3-6, 1984.
- ABREU, E.M. *Reparação alveolar em cães: estudo clínico, radiográfico e histológico em condições normais e sob ação hormonal*. Piracicaba, 1970 [Tese (Doutoramento) FOP].
- ALIVENTI, F.; LUPIDI, A.; RUFINI, R. Nimesulide on clinical dental practice. *Dent Cosmos*, May 31, 55(9): 69-71, 1987.
- ALMEIDA, F.M. *Estudo clínico comparativo dos efeitos de duas preparações distintas de betametasona sobre as complicações decorrentes da remoção de terceiros molares retidos*. Piracicaba, 1990. [Tese (Doutoramento) FOP].

- AMLIE, E.; WEBER, H.; HOLME, I. Treatment of Acute Low - back Pain with Piroxicam: Results of a Double - blind Placebo - controlled Trial. *Spine*, 12(5): 473-6, 1987.
- ARRUDA, J.V.; RANALI, J.; ANDRADE, E.D. Anestesia intra-oral dos nervos alveolar inferior e lingual. Técnica própria. *Revista Paul. Odont.*, 7(5): 40-9, 1985.
- AUTERI, A.; SALETTI, M.; BLARDI, P.; DI PERRI, T. Action of a new nonsteroid antiinflammatory drug, nimesulide, on activation of the complement system: a in vitro study. *Int. J. Tissue React.*, 10: 217-221, 1988.
- BAHN, S.L. Glucocorticosteroids in dentistry. *J. Am. Den. Assoc.*, 105: 476-81, 1982.
- BAZERQUE, P. *Farmacologia Odontológica*. 2ª. Ed., Buenos Aires, Mundi, 1978, p. 365-89.
- BIANCHI, A.; MAZZANI, E.; CAMPOBASSI, A.; MARCHETTI, C. Use of nimesulide in orthognathic surgery of the jaws. *Dent. Cadmos, Dec. 15*, 15(19): 44-8, 51, 1989. (Eng. abstr.)
- BOECKSTYMS, M.E.; BACKER, M.; PETERSEN, E.M. Piroxicam spares buprenorphine after total joint replacement. Controled study of pain treatment in 81 patients. *Acta Orthop. Scand.*, 63 (6): 658-60, 1992.
- BRUNO, E.; PORCELLINI, A.; FARRANATO, G.P.; BARDELLI, M. Post Extraction pain. Analgesic treatment with piroxicam. *Dent Cadmos, Sep. (30)*, 55(14): 61-4, 67-8, 1987.
- BUCCI, E.; MINOGNA, M.D.; SCARICABAROZZI, I.; BUCCI, P.; MUZIO, L.Lo; TREZZANI, R. A clinical study of the therapeutic activity and oral medicine. *Minerva Stomatol. Oct.*, 39 (1): 827-31, 1990. (Eng. Abstr.).

- CADEDU, L.; PIRAGINE, F.L. PUXEDDU, P.; SCORNAVACCHE, V.; FRANCESCHINI, S.S. Comparison of nimesulide and flurbiprofen in the treatment of non-infectious acute inflammation of the upper respiratory tract. *J. Int. Med. Res.*, Nov-dec, 16 (6): 466-73, 1988.
- CAPSONI, F.; VENEGONI, E.; MINONZIO, F.; ONGARI, A.M.; MARESCA, V.; ZANUSSI, C. Inhibition of neutrophil oxidative metabolism by nimesulide. *Agents and Actions*, 21: 121-29, 1987.
- CASTOLDI, D.; MONZANI, V.; SCARICABAROZZI, I.; VARGIU, G.; BASTOSEK, I. First dose and steady state pharmacokinetics of nimesulide and its 4-hidroxy metabolite in healthy volunteers. *Il Farm* 46(9): 1071-1079, 1991.
- CORNARO, G. A new non-steroidal anti-inflammatory drug in the treatment of inflammations due to parodontal surgery. *Curr. Ther. Res.*, 33(6): 982-9, 1983.
- DALLEGRI, F.; PATRONE, F.; BALLESTERO, A.; OTTONELLO, L.; FERRANDO, F.; SACHETTI, C. Inactivation of neutrophil-derived hypochlorous acid by nimesulide: a potencial mechanism of the tissue protection during inflammation. *Int. J. Tissue React.* 12: 107-111, 1990.
- DE FRANCESCO, G. & PALATTELLA, D. Nimesulide and algo-edematous pathology of the oral cavity. *Dent Cadmos*, Oct 31, 58 (16): 56-7, 61-4, 1990.
- DE LA TORRE, F.G. A comparative study of piroxicam and sulindac in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Ther. Res.*, Jan 35(1): 130-5, 1985.
- DESSAIN, P.; ESTABROOKS, T.F., GORDON, A.J. Piroxicam on the treatment of osteoarthritis: A multicentre study in General Practice involving 1218 patientes. *J. Int. Med. Res.* 7: 335-43, 1979.

- FOSSALUZZA, V. & MONTAGNANI, G. Efficacy and tolerability of nimesulide in elderly patients with osteoarthritis. Double-blind trial versus naproxen. *J. Int. Med. Res.*, 17: 295-303, 1989.
- GERBER, D. Adverse reaction of piroxicam drug. *Intellig and Clin Pharm.*, sep., 21: 707-10, 1987.
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 7ª. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1987.
- GOODWIN, J.S. & CEUPPINS, J.L. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on immune function. *Semin Arthritis Reum.*, 13 (Suppl. 1): 134-43, 1983.
- GREENFIELD, W. & CARUSO, W.A. Systemic use of steroids following office oral surgery. *N.Y. St. Dent J.*, 42: 482-5, 1976.
- GREGORI, C. Fundamentos e normas para a utilização de drogas anti-inflamatórias no âmbito da cirurgia odontológica. *Ars. Cur. Odont.* (16): 33-6, 1975.
- HARLAN, J.M.; KILLEN, P.D.; HARKER, L.A., STRIKER, G.E. Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro. *J. Clin. Invest.*, 68: 1390-403, 1981.
- HOBBS, D.C. & TWONEY, T.M. Piroxicam pharmacokinetics in man: aspirin and antiacid interaction studies. *J. Clin. Pharmacol.*, 19: 270-81, 1979.
- HUTCHISON, G.L.; CROFTS, S.L.; GRAY, I.G. Preoperative piroxicam for postoperative analgesia in dental surgery. *Br. J. Anaesth.*, 65(4): 500-3, 1990.
- JASANI, M.K. Anti-inflammatory steroids: mode of action in rheumatoid arthritis and homograft reaction. in Vane, J.R. & Ferreira, S.G. Anti-inflammatory drugs. Springer Verlag. p. 598-634, 1979.

- KAPLAN, H.B.; EDELSON, H.S., KORCHAK, H.M.; GIVEN, W.P.; ABRA-
MSON, S.; WEISSMANN, G. Effects of non-steroidal anti-inflammatory
agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo. *Biochem.*
Pharmacol., 33: 371, 1984.
- KERHL, J.H. & FAUCI, A.S. The clinical use of gluco corticoids. *Ann.*
Allergy, 50 (1): 2-10, 1983.
- KLEBANOFF, S.J. Oxygen metabolism and the toxic properties of phago-
cytes. *Ann Intern. Med.*, 93: 480-9, 1980.
- KUEHL, F.A. & EGAN, R.N. Prostaglandins, arachidonic acid and inflamma-
tion. *Science*, 210: 978-83, 1980.
- LORENZETTI, B.B. & FERREIRA, S.H. Mode of analgesic action of dypiro-
ne direct: antagonism of inflammatory hiperalgesia. *Eur. J. Pharm.*
114(3): 375-381, Aug., 1985.
- MAGARÒ, M.; ALTOMONTE, L., ZOLI, A.; MIRONE, L.; CORVINO, G.;
BERCHICCI, M. La nimesulide nel trattamento della osteoartrosi e dei
reumatismi extra-articolari. *Minerva*, 80(9): 105-8, 1989.
- MAKISARA, P. & NUOTIO, P. Piroxicam and rheumatoid arthritis: Compara-
tive study of piroxicam and ibuprofen. Proceedings of the Royal Society
of Medicine, *International Congress and Symposium Series, n° 1*, 65,
1978.
- MELZACK, R.; BENTLEY, K.C.; JEANS, M.E. Piroxicam versus acetamino-
phen and placebo for the relief of postoperative dental pain. *Curr Ter*
Res. 37: 1134-1140, 1985.
- MILLER, O. Analgésicos e Anti-inflamatórios não esteróides. Revisão e atu-
alização. *Odont. Moderno*, 5: 5-13, 1978.

- NEGM, M.M. Managment of endodontic pain with nonsteroidal anti-inflammatory agents: A double-blind, placebo-controlled study. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., jan*, 67(1): 88-95, 1989.
- NELSON, S.L. Double-blind study of piroxicam (2 doses), aspirin and placebo in the patients with postoperative dental pain. *Clin Pharmacol. Ther.*, 41: 182, 1987.
- NELSON, S.L. & BERGMAN, S.A. Double-blind paralallel study of the efficacy and safety of piroxicam in the relief of postoperative pain following dental extraction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 39: 25, 1986.
- OLSON, N.; SUNSHINE, A.; MARRERO, I.; RAMOS, I.; LASKA, E. Piroxicam, Aspirin and placebo in dental pain. *Clin. Phasmacol. Ther.*, 41: 182, 1987.
- ONISHI, M.; KAWAIT, T.; OGAWA, N. Double-blind comparison of piroxicam and mefenamic acid in the treatment of oral surgical pain. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm*, 6: 253-258, 1983.
- ONISHI, M.; KAWAIT, T.; OGAWA, N. Double-blind evaluation of piroxicam and indomethacin in the treatment of inflammation following oral surgery. *Eur J. Rheumatol. Inflamm*, 6: 259-265, 1983.
- PAIS, J. & ROSTEIRO, F.M. Nimesulide in the short-term treatment of inflammatory process of dental tissues: A double-blind controlled trial against oxyphenbutazone. *J. Int. Med. Res.*, 11(3): 49-54, 1983.
- PALMBLAD, J. The role of granulocytes in inflammation. *Scand J. Rheumatol.*, 13: 163-62, 1984.

- PARSLOE, M.; CHATER, S.N.; BEMBRIDGE, M.; SIMPSON, K.H. Premedication with piroxicam in patients having dental surgery under general anaesthesia with halothane or isofluorane. *Br. J. Anaesth.*, Dec 16(6): 702-6, 1988.
- PEDERSEN, A. Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery. *Int. J. Oral Surg.*, 14: 235-40, 1985.
- PIIRONEN, J.; SJOBLAD, A.M.; OIKARINEN, V.J. The analgesic efficacy of one pre-and postoperative dose of piroxicam in oral surgery. *Proc. Finn. Dent. Soc.*, 81 (5-6): 271-4, 1985.
- REINER, M. Nimesulide in the short term treatment of osteoarthritis: A pilot study for assessing the minimal effective dose. *J. Int. Med. Res.*, 10: 92-8, 1982.
- REINER, M. & MAGNI, E. Efficacy and safety of nimesulide in the short-term treatment of rheumatoid arthritis. *Curr. Ther. Res.*, 31(6): 906-12, 1982.
- REINER, M. & MASSERA, E. Nimesulide in the treatment of fever: a double-blind, crossover clinical trial. *J. Int. Med. Res.*, 12: 102-7, 1984.
- RHODE, J., SCHWEGLER, F.; STANDEL, W. Zur Behandlung der chronischen polyarthritis. *Dtsch. Med. Wschr.*, 105: 1614-7, 1980.
- RONDEL, R.K.; EBERHARDT, R.; KOCH, J. SCHURMANN, W. Treatment of primary essential dysmenorrhoea with nimesulide. A double-blind cross over study. *Curr. Ther. Res.*, Jan 35 (1), 1984.
- SAMUELSON, B. Leukotrienes: Mediators of unimmediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science*, 220 (568-75), 1983.
- SCOLARI, G.; VARGIN, G.; SCARICABAROZZI, I. The nimesulide treat-

- ment of inflammation and post-traumatic pain in maxillo-faciale surgery. A controlled study versus flurbiprofen. *Minerva Stomatol*, Dec. 39(12): 1039-46, 1990. (Eng. Abstr.)
- SMITH, M.D.; THOMAS, D.; MC CREDIE, M.; BROOKS, P.M. Piroxicam versus naproxen in the treatment of painful shoulder. *Pharmather*, 4 (9): 585-9, 1986.
- SOLIMEI, G.E.; MALAN, R.; VITTI, M.; MONIACI, D.; RE, G.; MATTEI, R.; SORTINO, G.; FERLETO, S.; GORDIOLI, G.P. Nimesulide: multi-center clinical study of evaluation of its therapeutic effect in odontostomatology. *Minerva Stomatol. Feb.* 38 (2): 221-6, 1989. (Eng. Abstr.).
- STEFANONI, G.; SACCOMANNO, F.; SCARICABAROZZI, I.; VOLONTIERI, G.; PERSIANI, L.; BOSELLI, A.; BERETTA, P.; GIRODA, M. Efficacia clínica della nimesulide in confronto a duclofenac sodico nella prevenzione e nel trattamento della sintomatologia algico-flogistica post-chirurgica. *Minerva*, 45 (23-242): 1469-075, 1990.
- SUNSHINE, A.; MARRERO, I.; Mc CORMICK, N. The analgesic efficacy of piroxicam, aspirin and placebo in postoperative oral surgery pain. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37: 232, 1985.
- ULLOA, J.E. & MAR, M. Estudio clínico comparativo de piroxicam vs diclofenac "retard" en gonartrosis. *Invest. Med. Intern.*, 10: 417-21, 1983.
- VALDES, E.F. Evaluation comparativa de la nimesulide en las dorsolumbalgias. *Prens. Med. Argent.*, 79: 469-73, 1992.
- VAN GOOL, A.V.; TEN BOSCH, J.J.; BOERING, G. Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molars. *Int. J. Oral. Surg.*, 6: 29-37, 1977.
- VANE, J.R. & FERREIRA, S.H. *Handbook of pharmacology*. Berlin Springer-Verlag, 1979, p. 223-54, 348-98, 598-634.

- VIGDAHL, R. & TUCKEY, R.H. Mecanism of action of novel antiinflammatory drugs diflumidone and R-805. *Biochem. Pharmacol.*, 26: 307-11, 1977.
- WEISS, S.J.; YOUNG, J.; LOBUGLIO, A.F.; SLIVKA, A.; NIMEH, N.F. Role of hydrogen peroxide in neutrophil mediated destruction of cultured endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, 68: 714-21, 1981.
- WEISSENBACH, R. Clinical trial with nimesulide, a new non-steroid anti-inflammatory agent, in Rheumatic pathology. *J. Int. Med. Res.*, 9: 349-52, 1981.
- WILLIAM, M.D. & MINTA, J.O. Some nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Inhibit the generation of superoxide anions by activated polymorphs by blocking ligand-receptor interactions. *J. Rheum.*, 12(4): 751-7, 1985.