

LUCIANA GABARDO STAHLKE

**ESTUDO COMPARATIVO RANDOMIZADO DO USO DE AZITROMICINA
E IBUPROFENO NA DOR E COMORBIDADES PÓS -
ADENOTONSILECTOMIA NA INFÂNCIA.**

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau acadêmico de Mestre.

Orientador:

Prof. Dr. Sérgio Tenório

Coordenador:

Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos

CURITIBA

2013

Dedico este estudo à memória de meu pai, João Carlos Gabardo, meu maior exemplo de homem, amigo, sempre presente e incentivador de todas as minhas maiores conquistas.

Aos queridos

Paulo Henrique

João Henrique

Daniel

Maria Elvira Gabardo

Agradeço a compreensão pelas horas de ausência.

AGRADECIMENTOS

Consigno aqui, cumprindo dever imperativo, os agradecimentos àqueles que, de forma direta ou indireta, contribuíram para minha formação médica ou na execução deste trabalho.

- Ao **Dr Paulo Henrique Stahlke**, amigo e esposo, presente durante todas as etapas desta dissertação, pelo marcante auxílio, entusiasmo, presteza, assim como pelas palavras de incentivo e ânimo.
- Ao **Professor Doutor Sérgio Tenório**, exemplo de seriedade e determinação, meu reconhecimento pela condução exemplar como orientador desta tese e pelos valiosos ensinamentos a mim dispensados.
- Ao **Professor Doutor Marcos Mocellin**, minha eterna gratidão, por me ensinar, conduzir e orientar na minha carreira cirúrgica.
- Ao **Professor Doutor Evaldo Macedo**, pelo valioso auxílio, orientações e infindável espírito acadêmico.
- Ao **Professor Doutor João Luiz Garcia de Farias**, agradeço os ensinamentos na clínica cirúrgica e o seu incansável incentivo.
- Ao **Professor Doutor Henrique Jorge Stahlke Jr.** minha sincera gratidão pelo apoio, amizade e incentivo.
- Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, instituição que me acolheu na graduação e residência médica, onde aprendi tudo o que sei, minha eterna gratidão.
- Ao Hospital IPO, pela oportunidade de aprimorar meus conhecimentos e desenvolver meu trabalho.

RESUMO

As adenotonsilectomias estão entre os procedimentos cirúrgicos mais comuns na infância. A dor pós-operatória neste tipo de intervenção pode ser intensa e duradoura. É importante obstáculo para a retomada da alimentação normal por dificultar a deglutição. Os analgésicos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são o grupo de medicamentos mais utilizados no tratamento da dor aguda por serem considerados seguros, terem baixo custo e não exigirem receituário especial. A azitromicina é um antibiótico do grupo dos macrolídeos que, além da ação antimicrobiana, pode agir como anti-inflamatório. Observou-se que os macrolídeos diminuem a produção de citocinas, estimulam a desgranulação dos leucócitos, recrutam neutrófilos e células da circulação, expostas às bactérias e aceleram a apoptose dos leucócitos, típicos efeitos das drogas anti-inflamatórias clássicas. Para testar estes efeitos, realizou-se estudo comparativo randomizado em 2 grupos de crianças submetidos à adenotonsilectomia. O grupo 1 recebeu ibuprofeno no pós-operatório e o grupo 2 recebeu ibuprofeno e azitromicina. Os dois grupos foram avaliados quanto à dor pós-operatória imediata, no momento da alta (4 a 6 horas após a cirurgia), no 5º, 10º e 14º do PO. Foi observado também o número de doses administradas para a dor, desconforto na deglutição e na retomada da alimentação e as comorbidades pós-operatórias, como febre, náuseas, vômitos e sangramento. Os resultados não mostraram significância estatística entre os grupos e concluiu-se que a azitromicina não diminui a dor pós-operatória, não facilita a deglutição e não atua sobre as comorbidades. Estudos mais detalhados devem ser realizados para avaliar melhor o efeito da azitromicina como anti-inflamatório no pós-operatório de adenotonsilectomia.

Palavras chave: azitromicina, adenotonsilectomia, dor, inflamação.

ABSTRACT

The adenotonsillectomies are among the most usual surgical procedures during childhood. Postoperative pain in this type of procedure may be intense and long-lasting. It is a major obstacle against the return to the normal feeding condition because it makes deglutition more difficult. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most used group of drugs for the treatment of acute pain as they are considered safe, also due to their low cost and because they do not need any special prescription. Azithromycin is an antibiotic of the macrolide group which can not only act as antimicrobial but also as anti-inflammatory. It has been observed that the macrolide drugs lower the production of cytokines, stimulate degranulation of the leucocytes, gather neutrophil and blood flow cells exposed to bacteria, and also accelerate the apoptosis of the leucocytes, which are typical effects of classical anti-inflammatory drugs. Aiming to assess these effects, a randomized comparative study in 2 groups of children undergoing adenotonsillectomy was performed. Group 1 got ibuprofen in the postoperative and group 2 got ibuprofen and azithromycin. Both groups were assessed as to immediate postoperative pain, at the moment of hospital discharge (4 to a 6 hours after the surgery), on the 5th, 10th and 14th PO. The number of doses administered against pain, discomfort at the time of deglutition and return to feeding, as well as postoperative co-morbidity: fever, nausea, vomiting and bleeding were also observed. The results did not show statistical significance between the groups and it was concluded that azithromycin did not lower postoperative pain; it does not make it easier for deglutition and does not act over the co-morbidities. More detailed studies must be made in order to evaluate better the effect of azithromycin as an anti-inflammatory in the postoperative of adenotonsillectomy. Key words: azithromycin, adenotonsillectomy, pain, inflammatory.

LISTA DE FIGURASix

LISTA DE TABELASx

LISTA DE QUADROS.....xii

LISTA DE GRÁFICOSxiii

LISTA DE ABREVIATURASxiv

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	OBJETIVOS	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	IBUPROFENO	20
2.1.1	HISTÓRICO	20
2.1.2	CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA	21
2.1.3	MECANISMO DE AÇÃO	21
2.1.4	EFEITOS	23
2.1.5	EFEITOS ADVERSOS	23
2.1.6	INTERAÇÕES COM OUTRAS DROGAS	24
2.1.7	SEGURANÇA E EFICÁCIA	24
2.2	AZITROMICINA	25
2.2.1	ESPECTRO DE AÇÃO	26
2.2.2	MODO DE AÇÃO	26
2.2.3	PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS	26
2.2.4	ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA	27
2.2.5	ATIVIDADE ANTIBACTERIANA <i>IN VITRO</i>	29
2.2.6	EFEITOS COLATERAIS	29
2.2.7	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	30
3	MATERIAL E MÉTODO	31
3.1	PACIENTES	31
3.2	DESCRIÇÃO DO PROTOCOLO	31
3.3	DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	33

3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
3.5	COLETA DE DADOS	38
4	RESULTADOS	40
5	DISCUSSÃO	46
5.1	AVALIAÇÃO DA DOR	47
5.2	O PAPEL DOS MACROLÍDEOS	50
6	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
	ANEXOS	65

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	POSICIONAMENTO DO ABRIDOR DE BOCA	34
FIGURA 2	OBSERVAÇÃO DAS ESTRUTURAS ANATÔMICAS	35
FIGURA 3	CURETAGEM DA ADENÓIDE	35
FIGURA 4	INCISÃO E DIÉRESE DA TONSILA	36
FIGURA 5	DIÉRESE DA TONSILA	36
FIGURA 6	ASPECTO FINAL DA CIRURGIA	37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES DOS GRUPOS 1....	40
TABELA 2	INTENSIDADE DA DOR NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO	40
TABELA 3	CONSUMO DE ANALGÉSICO DURANTE OS 14 DIAS DE PÓS- OPERATÓRIO	41
TABELA 4	ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS DOSES TOTAIS POR DIA DO ANALGÉSICO DE RESGATE DURANTE 14 DIAS NOS GRUPOS 1 E 2: TESTE DE MANN-WHITNEY	41
TABELA 5	ANÁLISE ESTATÍSTICA DO NÚMERO DE DOSES POR DIA DO ANALGÉSICO DE RESGATE DURANTE 14 DIAS NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE DE MANN-WHITNEY.....	42
TABELA 6	ANÁLISE ESTATÍSTICA DA INTENSIDADE DA DOR NA FASE PO IMEDIATO NOS GRUPOS OR1 E OR2	42
TABELA 7	ANÁLISE ESTATÍSTICA DA INTENSIDADE DA DOR NA FASE DE 4ª A 6ª HORA DE PO NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2	43
TABELA 8	ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE DO 1º DIA PO NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2 ...	74
TABELA 9	ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE DO 2º DIA PO NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2	74
TABELA 10	ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE DO 3º DIA DE PO NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2 ...	75
TABELA 11	ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE DO 4º DIA DE PO NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2	75
TABELA 12	ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE DO 5º DIA DE PO NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2	76

TABELA 13 ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE DO 6º DIA DE PO NOS GUPOS OR1 E OR2: TESTE χ	76
---	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	FREQUÊNCIA DA AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR NOS DIAS 1º, 5º, 10º, 14º DIA DE PO NO GRUPO OR1	43
QUADRO 2	FREQUÊNCIA DA AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR NOS DIAS 1º, 5º, 10º, 14º DIA DE PO NO GRUPO OR2	44
QUADRO 3	FREQUÊNCIA DO DESCOFORTO À DEGLUTIÇÃO NOS DIAS 1º, 5º, 10º, 14º DIA DE PO NO GRUPO OR1	44
QUADRO 4	FREQUÊNCIA DO DESCOFORTO NA DEGLUTIÇÃO NOS DIAS 1º, 5º, 10º, 14º DIA DE PO NO GRUPO OR2	45

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	INTENSIDADE DA DOR NA FASE PO IMEDIATO NOS GRUPOS OR1 E OR2	71
GRÁFICO 2	INTENSIDADE DA DOR DA 4 ^a À 6 ^a HORA DE PO NOS GRUPOS OR1 E OR2	71
GRÁFICO 3	DESCONFORTO NA DEGLUTIÇÃO NO 1º PO NOS GRUPOS OR1 E OR2	72
GRÁFICO 4	DESCONFORTO NA DEGLUTIÇÃO NO 5º PO NOS GRUPOS OR1 E OR2	72
GRÁFICO 5	DESCONFORTO NA DEGLUTIÇÃO NO 10º PO NOS GRUPOS OR1 E OR2	73
GRÁFICO 6	DESCONFORTO NA DEGLUTIÇÃO NO 14º PO NOS GRUPOS OR1 E OR2	73

LISTA DE ABREVIATURAS

AAT	ADENOTONSILECTOMIA
AINES	ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS
COX 1	CICLOOXIGENASE 1
COX2	CICLOOXIGENASE 2
DP	DESVIO PADRÃO
EV	ENDOVENOSA
FREQ	FREQUÊNCIA
IM	INTRAMUSCULAR
IMED	IMEDIATO
KG	KILOGRAMA
NS	SEM SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA
OR1	GRUPO DE ESTUDO 1
OR2	GRUPO DE ESTUDO 2
p	VALOR DE PROBABILIDADE
PO	PÓS-OPERATÓRIO
PMN	POLIMORFONUCLEAR NEUTRÓFILOS

1. INTRODUÇÃO

Existe grande responsabilidade para os médicos que cuidam de crianças, no eliminar ou amenizar a dor e o sofrimento quando possível.

O tipo mais comum de dor em crianças é a dor aguda. Ela pode ser resultado de trauma, doenças ou, em muitos casos, o resultado de procedimentos médicos.

Segundo a Academia Americana de Pediatria e a Sociedade Americana de Dor, a dor na infância é uma experiência subjetiva e inerente a cada paciente, devendo ser avaliada e tratada como tal.

A cirurgia chamada de tonsilectomia foi descrita há 3000 anos por Celsus e Paulo de Aegina. A cirurgia consistia na raspagem da mucosa da amígdala com o dedo e sua enucleação.

A primeira adenoidectomia foi executada no fim do século XIX por Meyer de Copenhague num paciente que sofria de problemas auditivos e respiratórios. Em meados do século XX, com indicações discutíveis, aumentou consideravelmente o número de intervenções cirúrgicas nas tonsilas e adenoides.

Na década de 1960, com o desenvolvimento dos antibióticos, os conhecimentos de imunologia e o grande número de trabalhos céticos em relação à eficácia da tonsilectomia, entraram em fase de condenação da cirurgia. Nessa época, o arsenal terapêutico era mais escasso e as complicações dos procedimentos eram mais frequentes.

As adenotonsilectomias (AT) estão entre os procedimentos cirúrgicos mais comuns na infância (BAUGH et al., 2011). A dor pós-operatória, neste tipo de intervenção, pode ser intensa e duradoura, sendo importante obstáculo para a retomada da alimentação normal, por dificultar a deglutição (TELIAN et al., 1986). Na maioria das vezes, a alta hospitalar ocorre no mesmo dia da operação e a administração dos analgésicos é feita pelos pais, que nem sempre aplicam as doses prescritas. (HAMERS et al., 2002).

A dor inadequadamente tratada causa sofrimento e ansiedade aos pacientes e familiares, sendo uma das mais importantes causas de insatisfação com o tratamento médico.

Os analgésicos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são o grupo de medicamentos mais utilizados no tratamento da dor aguda, por serem considerados seguros, terem baixo custo e não exigirem receituário especial. A sua ação analgésica, anti-inflamatória e a maioria dos efeitos colaterais decorrem da inibição da ciclooxigenase, enzima que converte o ácido aracdônico em prostaglandinas e outros eicosanoides (VANE et al., 1971; MONTEIRO, 2008).

As prostaglandinas têm importante papel no processo inflamatório; mas também fazem parte de complexo sistema de proteção do organismo na mucosa gástrica, na circulação renal, coagulação e no aparelho cardiovascular. (MOINICHE et al., 2003). Entre esta classe de medicamentos um dos mais utilizados é o ibuprofeno. Esta droga tem sido utilizada pelo baixo risco de sangramento pós-operatório (JEYAKUMAR et al., 2008); mesmo quando comparado ao paracetamol, não há significante aumento na hemorragia pós-operatória (YAMAN et al., 2010).

Os AINES pertencem ao grupo dos analgésicos de baixa potência analgésica, considerados seguros para uso ambulatorial. Com frequência são utilizados como analgésico único para o tratamento da dor pós-operatória nas AT. Sabe-se que nas doses convencionais os AINES não causam alívio adequado da dor pós-operatória neste tipo de operação. O aumento das doses dos AINES, assim como a sua associação com os opioides podem melhorar a qualidade da analgesia, porém às custas de mais efeitos colaterais.

Existem hipóteses de que a redução da população bacteriana na ferida cirúrgica aberta possa diminuir a inflamação local, promover o processo cicatricial e acelerar a recuperação pós-operatória. (PILTCHER; SCARTON, 2005).

Limiars de dores localizados mais intensos podem levar à recusa da dieta oral e desidratação dos pacientes, podendo aumentar muito a morbidade e atrasar a recuperação plena do paciente.

A azitromicina é um antibiótico do grupo dos macrolídeos, que atua por

inibição na síntese proteica nos ribossomos. Pode ser utilizado em pacientes submetidos à AT para reduzir a colonização da loja amigdaliana aberta, pela flora bacteriana da boca. Há evidências de que o uso de macrolídeos pode reduzir a morbidade no pós-operatório (MIURA et al., 2009).

Pesquisas a partir do decênio de 1990 sugerem que a azitromicina e outros macrolídeos, além da ação antimicrobiana, podem agir como anti-inflamatórios. Observou-se que macrolídeos diminuem a produção de citocinas, estimulam a desgranulação dos leucócitos, recrutam neutrófilos e células da circulação expostas às bactérias e aceleram a apoptose dos leucócitos, típicos efeitos das drogas anti-inflamatórias clássicas (CAZZOLA et al., 2006).

A proposta deste estudo é investigar, em ensaio clínico, os possíveis benefícios da associação dos macrolídeos aos AINES em pacientes submetidos à AAT.

1.1. OBJETIVO

Os objetivos do presente estudo são:

Comparar a eficácia analgésica e anti-inflamatória do AINES Ibuprofeno com a Azitromicina após a cirurgia de adenotonsilectomia em crianças.

Avaliar o desconforto na deglutição no período de pós-operatório e o retorno à alimentação satisfatória.

2. REVISÃO DA LITERATURA

O estudo da dor operatória e pós-operatória tem contribuído enormemente para o seu correto manejo e tratamento. Este conhecimento pode ser aplicado às muitas outras áreas da medicina e especialmente na pediatria, onde os conceitos básicos de morbidade e mortalidade podem ser reduzidos.

Embora exista sofisticada tecnologia por trás das descobertas de novas drogas, para manejar o paciente no transoperatório e no pós-operatório, o tratamento da dor em crianças também pode ser realizado de maneira simples por pediatras ou por profissionais da saúde.

As condutas pós-cirúrgicas devem ser sistematicamente discutidas com os familiares antes da cirurgia; e estas devem incluir os elementos básicos de farmacologia: como os tipos de analgésicos, as doses e o tempo de uso devem ser exaustivamente esclarecidos.

O tratamento com analgésicos ou anti-inflamatórios deve incluir a dose apropriada ao peso, ao desenvolvimento fisiológico e à situação médica individualizada de cada paciente. O tratamento efetivo e precoce da dor é mais eficaz que o tratamento tardio; este poderá perder parte de sua eficácia.

Exceto em situações circunstanciais, deve-se usar a via intramuscular (IM) para a administração de analgésicos, pois a dor local e a absorção destes medicamentos nesta via podem ser muito variáveis no paciente pediátrico.

A via de administração oral é a preferida para as dores de leves a moderadas. Em casos severos e de ação rápida, a administração endovenosa (EV) é a mais indicada.

Para dores de severas a moderadas e persistentes, doses contínuas ou de horário devem ser fixadas em intervalos recomendados. As doses e os intervalos entre as doses dos medicamentos devem ser ajustados com base na avaliação da resposta dos pacientes.

Na avaliação da dor pós-operatória, foi utilizada a escala de fâcies da dor, por ser o método mais popular e mais fácil de entendimento para os pais e para as crianças reportarem a sua própria dor.

Em 1999, CHAMBERS, GIESBRECHT e CRAIG avaliaram 75 crianças entre 5 e 12 anos e os seus pais. Observaram a tendência potencial de autoavaliação das crianças, usando escala de sorrisos, comparada a outras escalas neutras, níveis de consentimento entre crianças e pais, usando as diferentes fâcies e escalas, e a preferência entre as escalas. Observaram que as meninas reportaram mais dor que os meninos, considerando todos os tipos de escalas. Não houve diferença na dor reportada entre as idades. O nível de consentimento entre crianças e pais reportados não variou. Crianças e pais preferiram escalas de fâcies com sorriso feliz. Os resultados deste estudo indicaram que a variação da forma das escalas influenciou crianças e pais nos índices de dor.

Em 2003, FINLEY et al., analisaram a validação da dor pós-operatória realizada pelos pais. Eles utilizaram uma escala de 15 itens de sobrevivência. Esta pesquisa evidenciou e validou a construção da medida da Dor Pós-Operatória mensurada pelos Pais (PPPM). O estudo foi realizado com 28 crianças entre 7 e 12 anos. Os resultados demonstraram que a medida é válida como ferramenta de avaliação da dor em crianças submetidas a cirurgia.

JONES et al.(2007) avaliaram a dor pós-operatória na adenotonsilectomia, utilizando o telefone como tecnologia de busca de dados. O estudo foi retrospectivo, onde os pacientes foram entrevistados de 2 a 4 semanas após a cirurgia, respondendo a um modelo de questionário pós-operatório. Foram avaliados 2554 pacientes, num período de 4 anos. Os autores concluíram, comparando com suas experiências anteriores, que a avaliação pós-operatória com utilização do telefone é válida. Diminui os custos dos pais e dos responsáveis. Não há comprometimento da saúde dos pacientes e eles podem retornar à escola ou ao trabalho mais rápido.

MORGAN et al. (2001) analisaram a dor pós-operatória em crianças mediante uma escala que pontuava a expressão verbal, a expressão facial e os movimentos corporais. Concluíram que este tipo de avaliação era muito complexo

para os pais. A simples recomendação da utilização da medicação, quando o paciente tivesse dor, já era suficiente para o manejo da dor. A avaliação da dor foi particularmente difícil em crianças muito novas. Concluíram que novos estudos que envolvessem a avaliação dos pais deveriam ser realizados.

SUBHASHINI et al.(2008) compararam a Escala de Fácies da Dor e a Escala Colorida Analógica da Dor com outras escalas de dor. Concluíram que a Escala da Fácies da Dor e a Escala Analógica Colorida da Dor são bons instrumentos de medida da intensidade da dor em crianças indianas com idade de 6 a 12 anos.

2.1. IBUPROFENO

Seu nome tem origem nas iniciais do ácido iso-butil-propinoico-feólico-noia. É uma substância que faz parte do grupo dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), sendo também analgésico e antipirético, utilizado para o alívio da dismenorréia, mialgia, cefaleia, febre e dor pós-cirúrgica. Todos os anti-inflamatórios têm a capacidade de controlar a inflamação, analgesia e diminuir a hipertermia.

A característica principal dos AINE é inibir a atividade de subtipos da ciclo-oxigenase, impedindo assim a síntese de eicosanoides pela via metabólica da cascata do ácido aracdônico, dentre eles estão o ácido acetilsalisílico, o ibuprofeno e o naproxeno. O paracetamol, embora possua um mecanismo de ação semelhante e tenha efeito antipirético e analgésico, é praticamente desprovido de efeito anti-inflamatório.

2.1.1. HISTÓRICO

As propriedades no alívio da febre, inflamação e dores proporcionadas pela casca do salgueiro são conhecidas, há vários anos. Edmund Stone, um reverendo da Inglaterra, escreveu para um presidente da Royal Society ainda no século XVIII

sobre as propriedades de cura do salgueiro no combate à febre. Este reverendo sugeriu que, como a planta gostava de nascer em locais de umidade, teria como característica reduzir o calor do corpo. O salgueiro tem como princípio ativo a salicina, que é muito amarga. Este glicosídeo foi isolado por Leroux em 1829. Numa reação de hidrólise, produz glicose e álcool salicílico, que pode ser transformado pelo organismo ou via síntese química em ácido acetilsalicílico. Em 1875, o salicilato de sódio foi utilizado pela primeira vez para tratar febre reumática e para reduzir a febre. Assim, Hoffman da Bayer aproveitou uma técnica deixada por Gehardt em 1853, para produzir o salicilato de sódio. Com o sucesso do anti-inflamatório, Heinrich Dreser colocou o produto na medicina com o nome de ácido acetilsalicílico. Depois foram surgindo drogas sintéticas e outros compostos mais seletivos de inibição da Cox-2.

Desde o isolamento de ácido salicílico em 1828, os AINES tornaram-se parte importante do tratamento da febre e da dor. Uma parte da sua popularidade deve-se a não causarem dependência ou depressão respiratória, ao contrário dos opioides. Ainda assim, não são desprovidos de efeitos colaterais secundários, sendo os mais comuns em nível do trato gastrointestinal.

2.1.2. CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA

O ibuprofeno é um derivado Arilpropiónico de acordo com sua estrutura química.

2.1.3 MECANISMO DE AÇÃO

Os AINES são inibidores da enzima ciclooxigenase (COX). A COX possui duas formas, designadas COX-1 e COX-2. Estas são imprescindíveis na cascata do ácido aracdônico, pois transformam o ácido aracdônico, uma substância formada a partir de lipídeos presentes na membrana celular, pela ação da fosfolipase A2, em dois tipos de compostos: as prostaglandinas e os tromboxanos (KHANAPURE et al.,2007). O papel destes mediadores na inflamação, na dor e na coagulação é amplamente aceito (BRUTON et al.,2006).

No início de 1990, a descoberta dos dois subtipos de COX criou expectativas quanto à criação de novos fármacos, que mantivessem as propriedades dos AINES existentes e permitissem diminuir a incidência de efeitos colaterais. A diferente distribuição dos subtipos de COX levou a que fosse colocada a hipótese de que a COX-1 seria constitutiva, ou seja, estaria sempre presente no corpo e era responsável por funções fisiológicas importantes, e que a COX-2 seria induzida, surgindo na resposta inflamatória .

Desta forma, os efeitos colaterais dos AINES se deveriam à inibição da COX-1 (SULEYMAN et al., 2007). Com o aparecimento de fármacos que inibem especificamente a COX-2, designados por *coxibs*, foi possível constatar uma quase completa redução dos efeitos colaterais em nível gastrointestinal. Contudo, alguns vieram colocar em causa o fundamento desta abordagem, ao demonstrar que a COX-2 também desempenhava um papel fisiológico (protetor) importante, tanto no estômago como no rim (BERTOLINI et al.,2001). A inibição destas enzimas pelos AINES na redução da febre ou efeito antipirético é causada pela inibição da formação de prostaglandina E2 pela COX-1.

Esta prostaglandina é um mediador importante para a ativação de centro nervoso (no hipotálamo), regulador da temperatura corporal. Altos níveis de prostaglandinas E2 em estados inflamatórios (como infecções) elevam a temperatura. O efeito analgésico é devido à inibição da produção local de prostaglandinas derivadas da inflamação. Estas prostaglandinas, se forem produzidas, vão sensibilizar as terminações nervosas locais da dor, que será iniciada por outros mediadores inflamatórios como a bradicinina. Os efeitos anti-inflamatórios também estão largamente dependentes da inibição da produção de prostanoides, já que estes mediadores são importantes em quase todos os fenômenos associados à inflamação, como vasodilatação, dor e atração de mais leucócitos ao local.

2.1.4 EFEITOS

Os AINES têm três efeitos benéficos principais: diminuem a resposta inflamatória, reduzem a dor de causa inflamatória e baixam a febre.

Algumas pesquisas revelam possíveis efeitos preventivos em relação à doença de Alzheimer; em particular o Ibuprofeno reduziu a ocorrência da doença em 40% em pessoas que tomaram Ibuprofeno por mais de 5 anos.

Entre as indicações clínicas aceitas na literatura estão as seguintes: artrite reumatóide, osteoartrite, artrite reumatoide juvenil, dismenorréia primária, febre, alívio da dor aguda ou crônica associada à reação inflamatória, cefaléias e dores em pós-operatório.

O metabolismo do ibuprofeno é hepático e sua excreção é renal; tem como vias de administração as vias: oral, retal, tópica e intravenosa

2.1.5 EFEITOS ADVERSOS

A maioria é devida à inibição da COX-1. No estômago as prostaglandinas levam à produção de muco que protege as células mucosas dos efeitos corrosivos do ácido gástrico.

Apesar de ser bem tolerado, pode trazer como efeitos secundários: epigastria, dispepsia, hemorragia gástrica, náuseas, vômitos, úlcera de estômago e duodeno com menos frequência que os derivados salicílicos. Alergias, como urticária, eritemas e até choque anafilático foram relatados na literatura. Foram observados, em alguns pacientes, insuficiência renal reversível com a cessação da medicação e nefropatias às vezes irreversíveis.

2.1.6. INTERAÇÕES COM OUTRAS DROGAS

O ibuprofeno aumenta as concentrações plasmáticas de lítio, digoxina e metotrexato. E pode ainda interferir no efeito dos diuréticos e de anti-hipertensivos.

2.1.7. SEGURANÇA E EFICÁCIA DO IBUPROFENO

Em 2008, JEYAKUMAR e BRICKMAN et al. avaliaram o sangramento pós-operatório em pacientes submetidos à adenotonsilectomia que usaram anti-inflamatórios não esteroides. Concluíram que o ibuprofeno não está contraindicado no pós de adenotonsilectomia e tonsilectomia, não alterando a coagulação e possuindo bom efeito analgésico.

Em comparação com ácido acetilsalicílico e paracetamol, MOORE et al., 2003 estudaram a tolerabilidade relativa da aspirina, ibuprofeno e paracetamol na prática diária do tratamento da dor aguda leve a moderada, em adultos. Sabe-se que o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e o paracetamol são relativamente seguros, e que o paracetamol e o ibuprofeno têm tolerabilidade equivalentes; mas o ibuprofeno é mais bem tolerado que a aspirina. Este estudo foi o primeiro a comparar estes três medicamentos, os mais usados mundialmente. Além disso, o ibuprofeno foi associado a menores efeitos gástricos e intestinais que o paracetamol. Os achados deste estudo sugerem a mudança de um conceito, pois leva à recomendação da introdução do ibuprofeno como primeira escolha na analgesia no tratamento de curto prazo das dores na prática médica em geral, pode ser usado antes mesmo da aspirina e paracetamol, devido à pobre tolerabilidade da aspirina e risco potencial da superdose com o paracetamol.

Em comparação com a codeína associada ao paracetamol, READER et al., em 2001, verificaram incidência maior de náuseas e vertigem com a codeína. O efeito adverso mais comum neste estudo foi a obstipação intestinal consequente do uso da codeína. Tal fato explica por que o resultado total da experiência manifestada pelos pacientes, respondida através de questionário, ser significativamente melhor no grupo tratado com ibuprofeno. A náusea presente

com o uso da codeína também é um sintoma comum encontrado em estudos em crianças, afirmou Charles em 1997.

Os autores ressaltam, neste estudo, que as medicações anti-inflamatórias não esteroides são seguras relativamente livres de efeitos adversos. Devem ser contraindicadas quando há um evento adverso pré-existente individual para cada paciente.

2.2. AZITROMICINA

A azitromicina é um antibiótico semelhante estruturalmente à eritromicina.

É considerado o primeiro antibiótico da classe dos azalídeos, cujos membros são derivados da classe dos macrolídeos, mediante a inserção de um átomo de nitrogênio no anel lactônico da eritromicina.

A azitromicina diferencia-se da eritromicina em dois aspectos: sua lactona é constituída por 15 membros ou partes e contém um átomo de nitrogênio, ao passo que a lactona da eritromicina é de 14 membros, não possuindo o átomo de nitrogênio. Essas diferenças são responsáveis pelas melhores características farmacológicas e microbiológicas da azitromicina. Seu espectro de ação é mais amplo em face dos microrganismos gram positivos; sua difusão tecidual é mais rápida e mais elevada; sua meia-vida biológica é mais prolongada do que a de outros macrolídeos. É muito mais estável em meio ácido do que a eritromicina e tem ação semelhante à eritromicina.

2.2.1 ESPECTRO DE AÇÃO

Apresenta espectro de ação contra as seguintes bactérias aeróbicas Gram-positivas: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, outros estreptococos e *Corynebacterium diphtheriae*. Bactérias aeróbicas gram- negativas: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinobacter sp*, *Yersinia SP*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella SP*, *Pasteurella SP*, *Vibrio cholera e parahaemolyticus*, *Escherichia coli* ainda em teste de suscetibilidade, *Salmonella enteritidis*, *Salminella typhy* e outras . Bactérias anaeróbicas: microorganismos de doenças sexualmente transmissíveis, como a gonorreia (HEATHER et al.,1998).

2.2.2. MODO DE AÇÃO

A azitromicina tem como mecanismo de ação a inibição da síntese proteica bacteriana por meio da sua ligação com a subunidade ribossomal 50S; impedindo, assim, a translocação de peptídeos (HEATHER et al.,1998).

2.2.3. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A administração oral de 500mg produz um pico sérico de aproximadamente 0,4 a 0,45 mg/l depois de 2 horas e meia .Crianças com mais de 6 meses de idade e abaixo de 45 Kg devem receber 10mg/kg/dia em período de 3 a 5 dias. Nenhuma dosagem tem sido recomendada para crianças menores de 6 meses de idade. A droga é rapidamente e altamente concentrada nas células brancas do sangue e nos macrófagos, com uma distribuição extensiva nos tecidos e adquire altas concentrações no tecido pulmonar e tonsilar. A azitromicina é facilmente eliminada pela rota fecal, sem mudar sua configuração química; entretanto algum metabolismo hepático ocorre.

A eliminação polifásica reflete a rápida absorção inicial da droga dentro dos tecidos e sua eliminação lenta. Uma meia vida tecidual terminal de 57 horas tem sido atribuída a esta droga (HEATHER et al.,1998).

2.2.4. ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

AMSDEN, em 2005, demonstrou que as pesquisas com macrolídeos e seus efeitos imunomoduladores eram efetivas em doenças pulmonares crônicas. Entre os efeitos o principal seria a inibição das atividades dos biofilmes. Um efeito bifásico desconhecido na modulação da inflamação seria outra característica importante da azitromicina, no qual há aumento nos mecanismos de defesa do hospedeiro logo após a administração da droga, seguida de uma redução da inflamação local. Ainda mais pesquisas *in vivo* serão necessárias para promover o desenvolvimento dessas conclusões.

A grande representação dos macrolídeos é o benefício de diminuir o uso de medicação para dor em um período mais curto. Além das propriedades bactericidas; os macrolídeos podem ser usados em longos ou curtos períodos como imunomoduladores. Eles têm as mesmas propriedades dos corticoides; mas não causam imunossupressão e é possível que eles possam tornarem-se os agentes favoritos em pacientes que requerem corticoides sistêmicos cronicamente.

CULIC et al., em 2002, avaliaram a função dos neutrófilos e os mediadores inflamatórios em pacientes saudáveis que usaram azitromicina. O estudo foi realizado em 12 voluntários que receberam azitromicina 500mg por 3 dias. Amostras de sangue foram coletadas 1 hora antes da medicação, 2 horas e meia depois, 24 horas depois e 28 dias depois. O efeito inicial da desgranulação dos neutrófilos pela azitromicina foi refletido numa rápida diminuição dos grânulos azurofílicos, mediados pela atividade enzimática celular com correspondente aumento no soro. A resposta oxidativa também foi agudamente reforçada. Estas ações foram associadas a altas concentrações da droga dentro dos neutrófilos. Após 28 dias da última dose de azitromicina administrada, houve contínua queda

da concentração sérica de citocinas e interleucina 6, dentro de níveis não patológicos, acompanhada de uma demora da regulação para baixo da cascata oxidativa e um aumento na apoptose dos neutrófilos. Os neutrófilos isolados no sangue neste período ainda continham concentrações detectáveis da droga.

A rápida estimulação dos neutrófilos pode facilitar os efeitos antibacterianos da azitromicina, e também retardar a atividade anti-inflamatória, reduzindo uma potencial inflamação deletéria.

KOCH et al. em 2000, estudando a resposta inflamatória do hospedeiro às lesões teciduais produzidas pelas infecções do trato respiratório, testou a hipótese de que a adição de um antibiótico azalídeo, azitromicina, pode promover a apoptose celular dos polimorfonucleares. E isto poderia estar associado à diminuição dos efeitos deletérios teciduais em inflamações do pulmão. O objetivo do estudo foi determinar os efeitos da azitromicina na apoptose dos polimorfonucleares, na função oxidativa e produção de interleucina 8. A azitromicina induziu a apoptose dos polimorfonucleares na ausência de *S. pneumoniae*, depois de uma hora, para níveis similares àqueles após 3 horas de indução com fatores de necrose tumoral alfa. Este efeito foi abolido na presença do *S. pneumoniae*. A apoptose dos PMN (polimorfonucleares) expostos às outras drogas não foi significativamente diferente daquelas nos controles.

A azitromicina não afetou o metabolismo oxidativo dos PMN ou a produção de interleucina 8. Em resumo, a apoptose dos PMN, induzida pela azitromicina, pode ser detectada na ausência de qualquer efeito na função dos PMN e as propriedades apoptóticas da azitromicina são inibidas na presença do *S. pneumoniae*.

DUNN et al., 1996, revisaram as propriedades farmacológicas da azitromicina usada por 3 dias, para infecções do trato respiratório superior e concluíram que a dose de 1x ao dia é possível devido à meia vida tecidual ser longa. A concentração rapidamente aumenta dentro dos leucócitos, monócitos e macrófagos. O regime de 1x ao dia por 3 dias tem mostrado ser efetivo, tanto quanto o regime de 5 a 10 dias no curso de patologias bacterianas, nos quais outras drogas são efetivas, como eritromicina, amoxicilina com ácido clavulânico e a penicilina. Os efeitos adversos da azitromicina são, na sua maioria,

gastrointestinais. A azitromicina tem-se mostrado muito efetiva no regime de 3 dias, como droga inicial, em tratamento empírico para o manejo das doenças bacterianas comunitárias do trato respiratório. A administração de 3 dias, 1 vez ao dia, é fácil, tem boa tolerabilidade gastrointestinal e boa adesão pelo paciente.

2.2.5. ATIVIDADE ANTIBACTERIANA *IN VITRO*

A azitromicina tem espectro de atividade similar ao da eritromicina; mas é particularmente notório sua atividade contra um bom número de organismos gram-negativos. Em dados *in vitro* a azitromicina é mais efetiva que a eritromicina, claritromicina, e que a roxithromicina contra o *Haemophilus influenzae*. Tem a mesma atividade que a eritromicina, claritromicina contra a *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pneumoniae*.

Clinicamente isoladas *Legionella pneumophila* e *Chlamydia pneumoniae* são suscetíveis à azitromicina. Algumas cepas de *Staphylococcus aureus* são sensíveis à eritromicina e a maioria dos *S. pyogenes* são também sensíveis à azitromicina. Espécies de estreptococos e estafilococos resistentes à eritromicina podem também ser resistentes à azitromicina, assim como as cepas metilino-resistentes de *S. aureus* (HEATHER et al. ,1998).

2.2.6. EFEITOS COLATERAIS

A azitromicina é bem tolerada, apresentando baixa incidência de efeitos colaterais, dentre eles podemos citar:

- Gastrointestinal: anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia, desconforto abdominal e flatulência.
- Órgãos dos sentidos: hipoacusia e tinitus, muitos destes eventos foram associados com o uso prolongado e em altas doses.

- Outros: trombocitopenia, artralgia, nervosismo, agitação, ansiedade, tonturas, vertigens, cefaleias, hiperatividade, sonolência, urticária, prurido e monilíase.

2.2.7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Cuidados devem ser tomados com o uso concomitante de ciclosporinas e digoxina. Alguns antibióticos podem alterar o metabolismo da digoxina em nível intestinal.

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 PACIENTES

Após aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital IPO sob número 01433812.3000.5529 de maio de 2012 e com posterior leitura e assinatura dos responsáveis pelo paciente do Termo de Consentimento Esclarecido, foi iniciada a pesquisa.

Foram selecionadas aleatoriamente 86 crianças com idades entre 1 e 14 anos, 46 do sexo masculino e 40 do sexo feminino no período de junho a dezembro do ano de 2012.

Os critérios de inclusão adotados foram: crianças candidatas à adenotonsilectomia por tonsilite recorrente ou hipertrofia amigdaliana associada ou não à apnéia obstrutiva do sono.

Os critérios de exclusão adotados foram:

- a) Que tivessem recebido azitromicina até 30 dias antes do estudo.
- b) Com história de alergia à azitromicina.
- c) Com síndromes congênitas e
- d) Com doenças crônicas.

3.2 DESCRIÇÃO DO PROTOCOLO

Com auxílio de tabela de números aleatórios, dividiram-se os pacientes em dois grupos aqui denominados Grupo de estudo 1 (OR1) com 44 pacientes e Grupo de estudo 2 (OR2) com 42 pacientes.

Os dois grupos podiam receber o ibuprofeno 100mg/ml, pela via oral, na dose de 10mg/kg/dose de seis em seis horas sempre que necessário. O grupo 2 recebeu 10mg/kg/dia de azitromicina, pela via oral, 24 horas antes da cirurgia e mais 10mg/kg/dia até o 5º dia.

O autor avaliou pessoalmente todas as crianças na 1ª, 4ª a 6ª hora e no 1º, 5º e 14º dia do pós-operatório, quando foram anotados os aspectos requeridos pelo protocolo. As demais avaliações foram feitas pelos cuidadores em casa.

Foi objeto de avaliação:

- a) o grau de desconforto da criança para deglutir;
- b) a intensidade da dor (EVA).

O desconforto para a deglutição era classificado em:

- Intenso: dificuldades para ingerir dieta líquida e fria.
- Moderado: aceita dieta líquida e fria, morna e pastosa. Apresenta dificuldades para sólidos.
- Leve ou ausente: aceita todas as dietas.

A intensidade da dor foi avaliada pelo autor na 1ª, 4ª a 6ª hora e no dias 1º, 5º, 10º e 14º dia do pós-operatório. A dor foi avaliada, utilizando-se a Escala Visual e Analógica (EVA) (anexo1). A EVA (anexo1) era graduada em números arábicos de 0 a 10, cores e fâcies que representavam um indivíduo alegre, nem alegre, nem triste e triste.

As respostas eram agrupadas em:

- 0-3 Dor ausente ou leve
- 4-7 Dor moderada
- 8-10 Dor intensa

O paracetamol 200mg/ml na dose de 10 a 15 mg/kg/dose, com intervalos de 4 a 6 horas na sua administração poderia ser utilizado como resgate; isto se a dor atingisse graduação moderada e grave. Havendo persistência da dor o médico era comunicado e outras medicações eram utilizadas.

Também foram objeto de análise: a temperatura corporal, presença de náuseas ou vômitos e sangramento.

3.3 DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Os pacientes foram submetidos a idêntico protocolo de anestesia: indução da anestesia com sevoflurane e óxido nitroso e manutenção com isoflurano, óxido nitroso, 1mcg/kg de fentanil e 0,2mg/kg de rocurônio.

Durante o período transoperatório, foram utilizados como analgésicos a dipirona sódica 30mg/kg, a trometamina de cetorolado (toradol® 0,7mg/kg) e como antiemético a dexametasona (decadron® 0,3 mg / kg).

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados pela técnica de dissecação a frio (POSTIC, COTTON, HANDLER, 2001). O abridor de boca foi posicionado na linha média, as paredes laterais da faringe foram avaliadas, inspecionadas e palpadas cuidadosamente, a fim de avaliar anormalidades e o posicionamento dos vasos sanguíneos dos planos profundos. O palato mole foi palpado para avaliar existência ou não de fenda palatina submucosa.

A adenoide foi curetada com cureta pediátrica da base do osso vômer até a orofaringe sob visão direta do cirurgião. O tecido adenoideo foi cuidadosamente removido da oro e nasofaringe, a palpação local foi repetida para verificar a existência de resíduos deste tecido, que não devem permanecer neste local.

Em seguida, a hemostasia foi realizada com cotonoides embebidos em subgalato de bismuto e posicionados na região do cavum por 2 minutos. Posteriormente os cotonoides foram retirados e a hemotasia reavaliada.

O polo superior da amígdala foi tracionado com pinça de Allis e a mucosa seccionada, preservando o máximo possível dos pilares anterior e posterior. A amígdala foi dissecada com cuidado com tesoura de Metzembbaum e faca descolador/aspirador sempre no plano capsular.

A hemostasia foi realizada com cotonoides embebidos em subgalato de bismuto por 2 minutos e as lojas tonsilares foram revisadas, utilizando-se o afastador de Hurd.



FIGURA 1 – Posicionamento do abridor de boca.

Fonte: o autor.

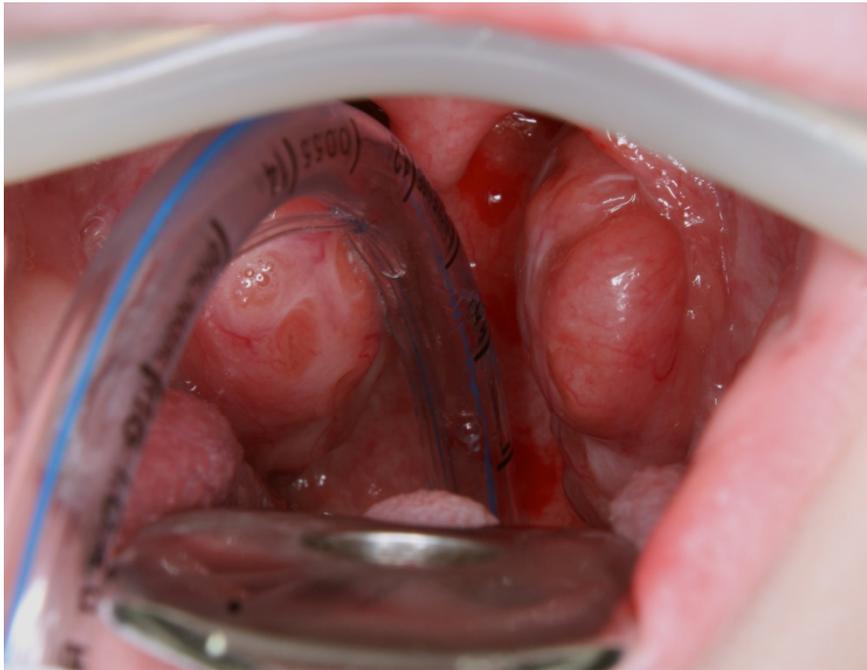


FIGURA 2 – Observação das estruturas anatômicas.

Fonte: o autor.

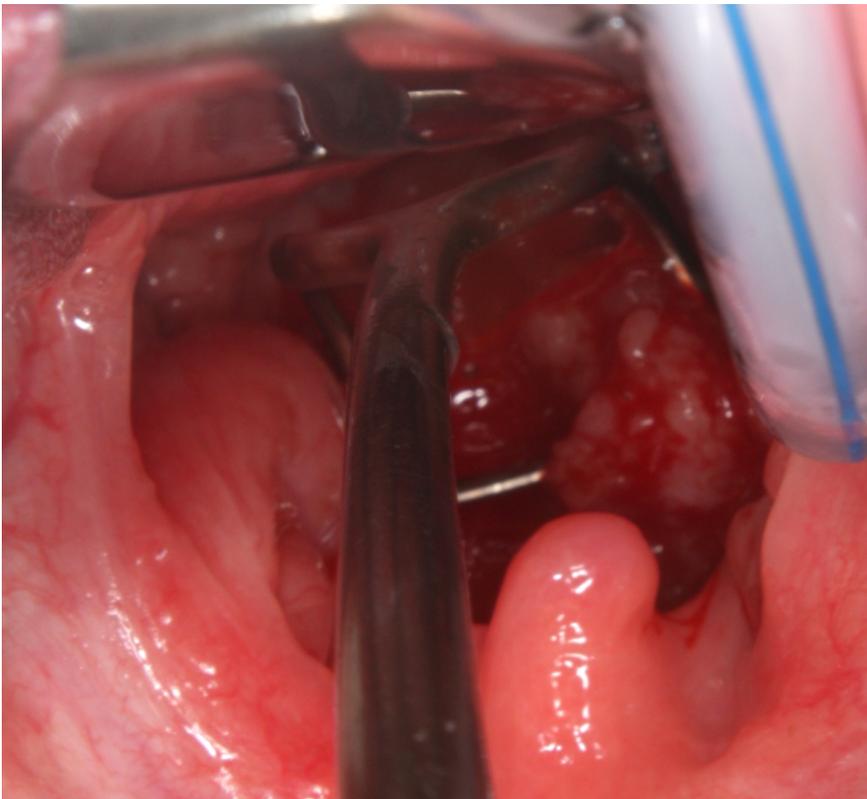


Figura 3 - Curetagem da adenóide.

Fonte: o autor.

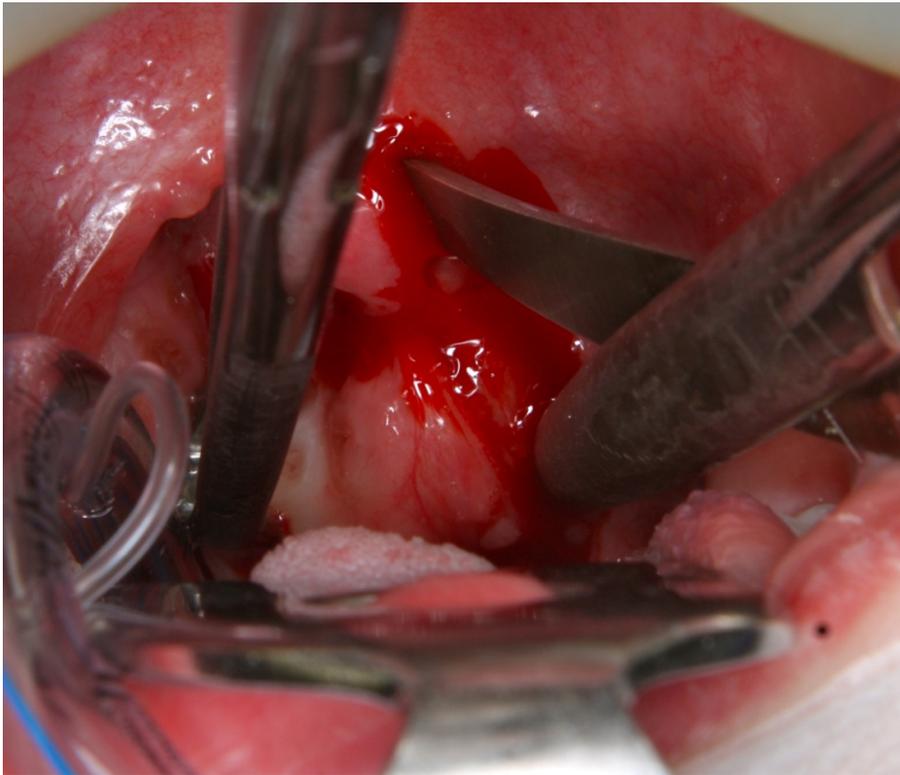


FIGURA 4 – Incisão e diérese da tonsila.

Fonte: o autor.

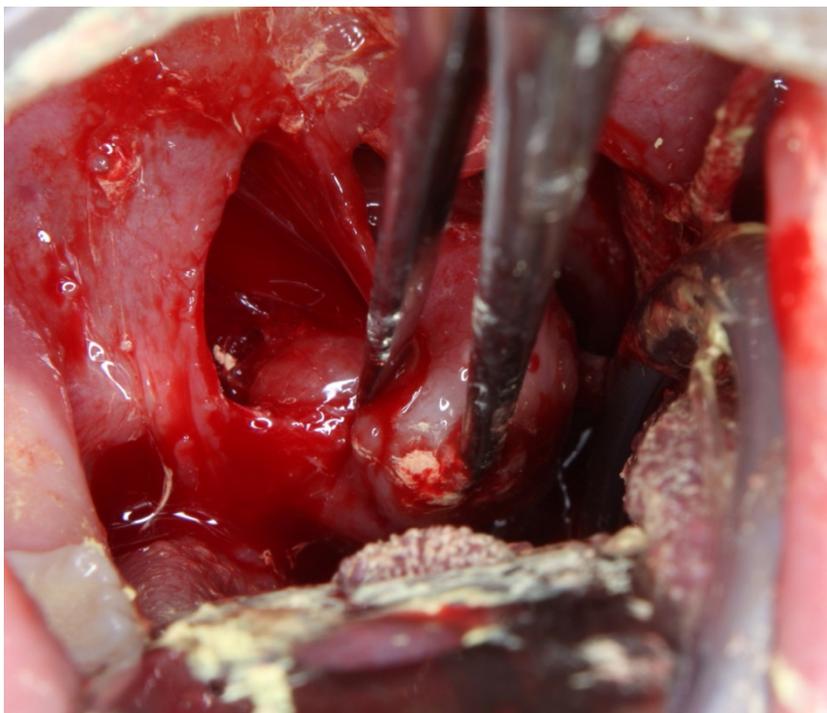


FIGURA 5 – Diérese da tonsila. Fonte: o autor.



FIGURA 6 – Aspecto final da cirurgia.

Fonte : o autor.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

De acordo com a natureza dos dados estudados, procedeu-se ao tratamento estatístico julgado adequado.

Foi utilizada estatística descritiva, através de frequências, para as variáveis: necessitou da medicação quantas vezes ao dia nas fases 1 ao 14º dia do pós-operatório nos grupos OR1 (grupo de estudo 1) e OR2 (grupo de estudo 2); presença da dor nas fases 1º, 5º, 10º e 14º dia do pós-operatório nos grupos OR1 e OR2; avaliação da intensidade da dor nas fases 1º, 5º, 10º e 14º dia do pós-operatório; desconforto na deglutição nas fases 1º, 5º, 10º e 14º dia do pós-operatório.

Utilizou-se o teste t para comparação das médias das variáveis: idade (meses); peso (kg); 1ª hora e entre a 4ª e 6ª hora de pós-operatório, entre os grupos OR1 e OR2. Utilizou-se, também, o teste de Mann-Whitney para comparação das doses totais e do número de doses por dia do analgésico de resgate durante 14 dias entre os grupos OR1 e OR2.

Foi utilizado o teste χ^2 para comparação das variáveis: intensidade da dor nas fases do pós-operatório imediato e de 4ª a 6ª hora do pós-operatório; presença da dor na fase do 5º dia do pós-operatório; presença de comorbidades nas fases do 1º ao 6º dia do pós-operatório; desconforto na deglutição nas fases do 1º, 5º, 10º e 14º dia pós-operatório; entre os grupos OR1 e OR2. O nível de significância adotado foi $\alpha < 0,05$.

Foram elaborados gráficos das variáveis: intensidade da dor nas fases do pós-operatório imediato e da 4ª à 6ª hora do pós-operatório; presença da dor nas fases do 1º, 5º, 10º e 14º dia pós-operatório; desconforto à deglutição nas fases do 1º, 5º, 10º e 14º dia pós-operatório.

3.5 A COLETA DOS DADOS:

No PO imediato, os dados foram coletados pelo autor. Depois da alta, os pais registravam em ficha própria a escala de dificuldade de deglutição, presença de náuseas e vômitos e outras complicações.

No 5º, 10º e 14º dia do PO, os pacientes foram reavaliados no consultório quando respondiam ao seguinte questionário:

- a) Quantas vezes a criança atingiu dor moderada e intensa nas avaliações anteriores.
- b) Quantas vezes requereu analgésico de resgate.
- c) Se precisou de outras medicações analgésicas.
- d) Em que momento a dor para a deglutição passou para leve e moderada.

e) Se houve náuseas e vômitos.

f) Se houve sangramento.

Quesitos como náuseas, vômitos e sangramento também foram respondidos até o 14° PO.

Todos esses dados eram entregues ao médico em cada visita de PO e confrontados com o questionário médico.

Os dados foram coletados segundo os seguintes protocolos em anexos.

4. RESULTADOS

Todas as crianças foram submetidas à adenotonsilectomia. Cumpriram todas as etapas do estudo 44 crianças do grupo 1 (controle) e 42 pacientes do grupo 2 (azitromicina). Os dois grupos foram homogêneos quanto à idade e peso (tabela 1).

TABELA 1- DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES DOS GRUPOS 1 E 2.

	Grupo 1		Grupo 2		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade (meses)	47,5	25,5	42,5	23,5	NS
Peso (kg)	17,4	4,8	17,6	8,7	NS

Legenda: DP – desvio padrão; NS – sem significância estatística. Fonte: o autor.

A avaliação da intensidade da dor nas duas primeiras avaliações realizadas na 1ª hora e entre a 4ª e 6ª hora mostraram que a maioria das crianças apresentavam dor de moderada a intensa (tabela 2).

TABELA 2 – INTENSIDADE DA DOR NO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO.

Intensidade da dor	Grupo 1		Grupo 2	
	1ª avaliação	2ª avaliação	1ª avaliação	2ª avaliação
Intensa	29 (65,9%)	0	37(81,1%)	0
Moderada	14 (32,6%)	30 (70,5%)	5(11,9%)	34 (81%)
Leve	1 (1,5%)	14(29,5%)	0	8 (19%)

Valor de p: 1ª avaliação – 0,022; 2ª avaliação – 0,2. Fonte: o autor.

O ibuprofeno foi administrado nas doses demonstradas nas tabelas seguintes. Nenhuma criança recebeu paracetamol ou procurou a emergência do hospital.

TABELA 3 – CONSUMO DE ANALGÉSICO DE RESGATE DURANTE OS 14 DIAS DE PO.

	Grupo 1		Grupo 2	
	Doses	Média	Doses	Média
1º dia	176	4,0	168	4,0
2º dia	170	3,9	168	4,0
3º dia	151	3,4	164	3,9
4º dia	137	3,1	143	3,4
5º dia	118	2,7	126	3,0
6º dia	107	2,4	116	2,8
7º dia	81	1,8	106	2,5
8 dia	45	1,0	65	1,5
9º dia	20	0,5	47	1,1
10º dia	9	0,2	6	0,1
11º dia	6	0,1	8	0,2
12º dia	5	0,1	6	0,1
13º dia	3	0,1	6	0,1
14º dia	0	0	0	0

Legenda: PO Pós operatório. Fonte: o autor.

A média do número total de doses por dia de cada grupo, assim como das doses recebidas ao dia, estão representadas nas tabelas 4 e 5, onde observamos que não houve diferenças estatísticas entre os dois grupos.

TABELA 4- ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS DOSES TOTAIS POR DIA DO ANALGÉSICO DE RESGATE, DURANTE 14 DIAS, NOS GRUPOS 1 E 2: TESTE DE MANN-WHITNEY

GRUPOS	n	DOSES TOTAIS POR DIA				p
		min-max	média	±	dp	
1	44	0-176	73,43	±	68,20	0,42
2	42	0-168	80,64	±	67,89	

NOTA: n – número de pacientes; min-max - valores mínimo e máximo; dp – desvio-padrão; p – valor da probabilidade p. Fonte: o autor.

TABELA 5 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DO NÚMERO DE DOSES POR DIA DO ANALGÉSICO DE RESGATE, DURANTE 14 DIAS, NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE DE MANN-WHITNEY

GRUPOS	n	NÚMERO DE DOSES POR DIA				p
		min-max	média	±	dp	
1	44	0-4	1,67	±	1,55	0,35
2	42	0-4	1,92	±	1,62	

NOTA: n – número de pacientes; min-max - valores mínimo e máximo; dp – desvio-padrão; p – valor da probabilidade p. Fonte : o autor.

A intensidade da dor pós-operatória foi avaliada no PO imediato e entre a 4^a e 6^a hora de PO, classificada segunda a EVA; não foram encontradas diferenças com significância estatística entre os dois grupos. No PO imediato $p < 0,05$ e entre a 4^a e 6^a hora de PO $p < 0,27$. A análise está descrita nas tabelas 6 e 7 abaixo, demonstrada nos gráficos 1 e 2 anexos.

TABELA 6 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DA INTENSIDADE DA DOR NA FASE PÓS-OPERATÓRIO (PO) IMEDIATO NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2

GRUPOS	DOR: PO IMEDIATO		TOTAL	p
	moderada	intensa		
OR1	14	30	44	0,05
OR2	5	37	42	
TOTAL	19	67	86	

Nota: p – valor da probabilidade. Fonte : o autor.

TABELA 7– ANÁLISE ESTATÍSTICA DA INTENSIDADE DA DOR NA FASE 4ª A 6ª HORA DE PÓS-OPERATÓRIO (PO) NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2 .

GRUPOS	DOR: 4ª A 6ª HORA DE PO		TOTAL	p
	leve	moderada		
OR1	14	30	44	0,27
OR2	8	34	42	
TOTAL	22	64	86	

Nota: p – valor da probabilidade p. Fonte: o autor.

No 1ºPO, assim como em todos os retornos os pais foram questionados quanto à presença de comorbidades, como febre, náuseas ou vômitos e sangramento. Entre o 7º ao 14º dia não foram relatadas comorbidades. Analisando cada período, não houve significância estatística entre os grupos. Tabelas 8, 9, 10, 11, 12, 13 anexos.

As crianças foram avaliadas no consultório quanto à intensidade da dor pela escala EVA, no 1º, 5º, 10º e 14º dia de PO. Os dois grupos de pacientes foram examinados e questionados pelo próprio cirurgião. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos em nenhum dos retornos pós-operatórios (quadros 1 e 2). No primeiro dia de pós-operatório todas as crianças apresentavam dor intensa ou moderada nos dois grupos.

QUADRO 01 – FREQUÊNCIA DA AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR NAS FASES 1º, 5º, 10º E 14º DIAS PÓS-OPERATÓRIOS (PO) NO GRUPO OR1.

DIA PO	LEVE/AUSENTE	MODERADA	INTENSA	TOTAL
1º	-	15	29	44
5º	43	1	-	44
10º	44	-	-	44
14º	44	-	-	44

Fonte: o autor.

**QUADRO 02 – FREQUÊNCIA DA AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR NAS FASES
1º, 5º, 10º E 14º DIAS PÓS-OPERATÓRIOS (PO) NO GRUPO OR2.**

DIA PO	LEVE/AUSENTE	MODERADA	INTENSA	TOTAL
1º	-	17	25	42
5º	41	1	-	42
10º	42	-	-	42
14º	42	-	-	42

Fonte: o autor.

Em todos os retornos, os pais eram questionados quanto à deglutição e alimentação das crianças. Todas foram examinadas e avaliadas pelo cirurgião. O desconforto na deglutição foi classificado da seguinte forma:

Intenso: dificuldades para ingerir dieta líquida e fria .

Moderado: sem dificuldades para dieta líquida e fria, morna e pastosa. Dificuldade para ingerir sólidos.

Leve ou ausente: aceita toda a dieta sem dificuldades.

Comparando os dois grupos não foram encontradas diferenças significativas entre OR1 e OR2. Os resultados estão descritos nos quadros 2, 3 e 4 abaixo e nos gráficos 3, 4, 5 e 6 anexos.

**QUADRO 03 – FREQUÊNCIA DO DESCONFORTO NA DEGLUTIÇÃO NAS FASES
1º, 5º, 10º E 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (PO) NO GRUPO OR1.**

DIA PO	LEVE/AUSENTE	MODERADA	INTENSA	TOTAL
1º	-	16	28	44
5º	27	17	-	44
10º	44	-	-	44
14º	44	-	-	44

Fonte: o autor.

QUADRO 04 – FREQUÊNCIA DO DESCONFORTO NA DEGLUTIÇÃO NAS FASES
1º, 5º, 10º E 14º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (PO) NO GRUPO OR2.

DIA PO	LEVE/AUSENTE	MODERADA	INTENSA	TOTAL
1º	-	14	28	42
5º	19	23	-	42
10º	42	-	-	42
14º	42	-	-	42

Fonte: o autor.

5. DISCUSSÃO

Não foram observadas diferenças entre o grupo que recebeu azitromicina e o grupo controle. Ainda assim, há diversas considerações a serem feitas sobre o controle da dor pós-operatória pós-tonsilectomias em crianças.

A percepção da dor é o resultado da estimulação de terminações nervosas específicas localizadas em diversas áreas do corpo humano. Pele e mucosas são as regiões especialmente privilegiadas por um grande número destas terminações.

Tonsilectomias são procedimentos cirúrgicos cruentos que incluem a dissecação e remoção completa das tonsilas e estão associadas à intensa dor que pode persistir por vários dias no pós-operatório, sendo responsável por aumento da morbimortalidade.

No presente estudo, dor intensa ou moderada esteve presente em todas as crianças nas duas avaliações que foram realizadas entre a 1ª e 4ª a 6ª horas do pós-operatório e no primeiro dia de pós-operatório; reduzindo sua intensidade a partir do 5º PO. Estes dados estão em acordo com a literatura. Dor é considerado o sintoma mais comum no pós-operatório de tonsilectomias (HAMMER et al., 2002 e WIGGINS et al., 2008). De acordo com estes autores, 161 crianças submetidas à tonsilectomias, adenoidectomias ou meringotomias, 81% delas apresentaram queixa de dor no pós-operatório, segundo relato dos pais.

No presente estudo o ibuprofeno foi o analgésico utilizado na vigência de dor. Essa substância é um fármaco do grupo dos analgésicos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), que exerce sua ação anti-inflamatória e analgésica, pela inibição da ciclooxigenase, enzima que media a conversão do ácido aracdônico. Este é liberado da parede celular lesada, transformando-se em prostaglandina e tromboxano.

Como as prostaglandinas e o tromboxano têm papel essencial na agregação plaquetária, o sangramento pós-operatório é um risco sempre presente quando se utiliza este grupo de drogas. Dados da literatura sugerem que, embora a incidência de sangramento no pós-operatório de tonsilectomias seja diferente

entre os AINES, esta é uma complicação que pode ocorrer com todos eles. Em uma revisão sistemática com 15 estudos e 1101 crianças submetidas à tonsilectomias, os autores concluíram não haver evidências para excluir aumento do risco de sangramento, quando algum AINES tenha sido utilizado (LEWIS et al., 2013).

Não há consenso sobre os riscos de sangramento com o ibuprofeno em tonsilectomias na criança. Estudos indicam que o sangramento pode ir de nulo à 12,5% (YAMAN et al., 2011; HARLEY, E.H. et al.; 1998). Na presente série não houve qualquer caso de sangramento que indicasse intervenção cirúrgica, no entanto, este dado não afasta esta possibilidade.

A codeína oral poderia ser uma alternativa ao ibuprofeno para analgesia pós-operatório por ser um opioide extremamente potente e não alterar a agregação plaquetária. Esta droga é convertida no fígado em morfina, a qual exerce a ação analgésica.

A codeína, como todo opioide, pode causar depressão respiratória, complicação potencialmente fatal. Pode também aumentar a incidência de náuseas e vômitos, sintomas tão desagradáveis quanto a própria dor.

Recentemente, diversos casos de parada respiratória com óbito após o uso de codeína foram descritos, o que foi atribuído a alterações genéticas que levariam a rápida metabolização dela em morfina. Os pacientes teriam morrido em decorrência da maior produção de morfina (CISZKOWSKI et al., 2009; WILLIAMS et al., 2002; WALD et al., 2011).

A opção pelo ibuprofeno nesta pesquisa deveu-se à experiência do autor com este fármaco na sua prática clínica, e ao fato dele estar recomendado como analgésico a ser utilizado no tratamento da dor pós tonsilectomia em *guidelines* consagrados (WALD et al., 2011).

5.1 AVALIAÇÃO DA DOR

Neste estudo a dor foi avaliada com a escala visual analógica (EVA) que foi aplicada no pós-operatório imediato e no consultório no 1º, 5º, 10º e 14º dia.

A dor é uma variável subjetiva, difere entre pacientes e pode apresentar diferenças em um mesmo paciente, em momentos diferentes. As crianças pequenas oferecem dificuldades adicionais na avaliação da dor por não terem um referencial anterior sobre este tipo de experiência e pela dificuldade para a verbalização. A EVA é uma escala com 10 graduações em intervalos regulares com o 0 e o 10 como extremos. A escala numérica é associada à fâcies e cores que representam nos extremos a alegria e a tristeza (ANEXO 1).

Há inúmeras pesquisas onde a EVA é empregada na mensuração e comparação da dor na população pediátrica (SUBHASHINI et al., 2008; CHAMBERS et al., 1999). Na presente pesquisa a EVA foi utilizada na avaliação da dor nas primeiras horas do pós-operatório e no 1º, 5º, 10º e 14º dias subsequentes. Por esta avaliação, a maioria das crianças apresentavam dor moderada ou intensa no 1º dia e ausência de dor a partir do 5º dia. Estes dados divergem de outras pesquisas que tiveram a avaliação da dor como objetivo.

Uma meta-análise incluiu 6 artigos de pacientes submetidos à tonsilectomias por duas técnicas diferentes, eletrodissecção ou dissecção à frio. Em 55% dos pacientes do primeiro grupo e em 11% dos pacientes do segundo grupo a queixa de dor perdurou por vários dias do pós-operatório, embora medicadas com AINES (LEINBACH et al., 2003). Outro estudo com 50 crianças submetidas a tonsilectomias demonstrou ter havido queixa de dor até o 8º dia do pós-operatório (STEWART et al., 2012). Na presente série, apenas um único cirurgião realizou todos os procedimentos e este pode ter sido um fator a explicar as diferenças na duração da dor.

A metodologia da presente pesquisa previu a avaliação da dor pela EVA no pós-operatório imediato e no retorno ao consultório no 1º, 5º, 10º e 14º dias. O objetivo desta medida foi padronizar a mensuração da dor por um mesmo observador.

A avaliação realizada de modo transversal, em apenas um momento, pode conter um viés porque a dor pós operatória manifesta-se com intensidades diferentes em momentos diferentes; há a possibilidade de que a dor no momento da consulta não retratasse o quadro anterior. Há ainda a chance da criança não declarar a dor ao médico por receio de receber novas medicações. Por outro

lado, a entrevista com o autor experiente e o paciente pediátrico, pode permitir identificar a dor e outras comorbidades que os pais poderiam omitir.

O consumo de analgésico no pós-operatório foi outra forma de avaliação da dor. Parte-se do pressuposto de que a criança, na vigência de dor, solicitará o analgésico e será atendida pelos pais, sendo a quantidade recebida uma forma de mensurar a dor. Até o 5º dia as crianças receberam, em média, 4 doses diárias do ibuprofeno, sem ter havido diferença significativa entre os dois grupos de pacientes. Nos demais dias as doses foram drasticamente reduzidas e no 14º dia praticamente não foram utilizados mais analgésicos. Igualmente, não se observou diferenças entre os dois grupos neste quesito.

O consumo de analgésicos pode não retratar a realidade da dor neste grupo de crianças. Estudos indicam que os pais tendem a administrar doses insuficientes de analgésicos aos filhos no pós-operatório. Um estudo envolvendo 132 crianças submetidas à tonsilectomias e outras cirurgias ambulatoriais, apontou diversas causas para explicar esta subdosagem, entre elas, a crença de que analgésicos podem viciar e a percepção de que a redução nas doses dos analgésicos pode melhorar a recuperação (RACHEL et al., 2010). Portanto, é possível que a quantidade de analgésicos consumida possa não representar a intensidade da dor no pós-operatório pelo hábito dos pais de administrarem subdoses de analgésicos.

A duração da normalização da ingestão de alimentação foi outro critério utilizado para se avaliar a dor pós-operatória. No 5º dia de pós-operatório em torno de 50% das crianças dos dois grupos ainda apresentavam desconforto moderado para a ingestão de alimentos e, mesmo no 14º dia, todas as crianças dos dois grupos manifestavam desconforto leve ou ausente para deglutirem. A dificuldade para a deglutição é uma complicação pouco valorizada mas que pode levar a outras comorbidades, como a desidratação pela falta de ingestão de líquidos e a desnutrição. A incapacidade para deglutir pode ser de tal gravidade a requerer a internação da criança (HANSS et al., 2011).

5.2 O PAPEL DOS MACROLÍDEOS (AZITROMICINA).

Este estudo foi elaborado para testar a hipótese de que o macrolídeo azitromicina reduz a dor e o desconforto para a retomada da alimentação. Diversas pesquisas sugeriam que este efeito seria possível. Porém aparentemente, não há na literatura, estudos elaborados com o delineamento do presente trabalho.

A azitromicina é usada em estomatologia para o tratamento da estomatite aftoide. Na odontologia, é usada em doença periodontal com boa resposta na regeneração óssea (HIRSCH et al., 2010). No tratamento de úlceras orais na doença de Behçet apresenta menor tempo de regeneração (MUMCU et al., 2005) e diminuição de tempo de inflamação gengival na doença periodontal de tabagistas (DASTOOR et al., 2007).

Os macrolídeos são considerados como a única classe terapêutica que possui efeitos antibacterianos e anti-inflamatórios. Devido a estas características, o seu uso prolongado em regime de baixas doses é considerado benéfico para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas. Seus efeitos colaterais são mínimos e mais localizados no trato gastrointestinal e menos intensos com a azitromicina e a claritromicina.

Entre os macrolídeos a azitromicina é a que tem o maior tempo de permanência intracelular e características imunomoduladoras; tais como a diminuição da produção de uma série de citocinas, em resposta a estímulos específicos, efeitos sobre a movimentação dos leucócitos, diminuindo a adesão e sua migração para os tecidos. Também pode ter ação sobre a estimulação da desgranulação e apoptose dos leucócitos, aumento da depuração mucociliar e inibição da produção de muco *in vivo* e *in vitro* (CULIC et al. 2002).

CULIC et al., 2002, analisaram o efeito dos neutrófilos em 12 voluntários que receberam azitromicina 500mg/dia por 3 dias e constataram que a resposta oxidativa foi reforçada, houve aumento dos neutrófilos e de sua apoptose, além da queda das interleucinas. Concluíram que a estimulação aguda dos neutrófilos poderia facilitar o efeito bactericida da azitromicina.

AMSDEN et al., 2005, demonstraram que o uso de macrolídeos como imunomoduladores era efetivo para doenças pulmonares crônicas. O efeito principal seria a inibição das atividades dos biofilmes e o aumento nos mecanismos de defesa do hospedeiro logo após a administração da droga. Após isso houve redução da inflamação local. A maior representação dos macrolídeos seria o benefício de diminuir a dor. Além das propriedades bactericidas, os macrolídeos poderiam ser usados em longos ou curtos períodos como imunomoduladores. Eles teriam as mesmas propriedades dos corticoides, mas não causariam imunossupressão. Seriam agentes favoritos em pacientes que necessitam cronicamente de corticoides sistêmicos.

Os autores ainda utilizaram macrolídeos no tratamento da panbronquiolite difusa com resultados consistentes. Os macrolídeos, administrados em baixas doses, cronicamente eram capazes de diminuir o excesso de neutrófilos (PMN) presentes nos pulmões. Este mecanismo ocorria pela redução de sua quimiotaxia, diminuindo citocinas, principalmente a interleucina 8. Em poucos meses depois do início da terapia com macrolídeos, o escarro estava mais parecido com o de um voluntário sadio.

KOCH e ESTEBAN et al. em 2000, concluíram em estudo que a azitromicina induz significativamente a apoptose dos PMN. Esta atividade era inibida na presença do *S. pneumoniae*. A apoptose dos PMN expostos a outras drogas não foi significativa.

A utilização da azitromicina no presente estudo foi baseada em extensa revisão da literatura, que indicam que os macrolídeos têm efeitos anti-inflamatórios.

O uso de um macrolídeo com o objetivo específico do controle da dor pós tonsilectomias em crianças, com a metodologia do presente trabalho parece ser único na literatura. MIURA et al., 2009, observaram redução da dor, porém foi utilizado macrolídeo (clindamicina) em apresentação tópica. Para o autor a clindamicina é eficaz na redução da dor no 1º pós-operatório imediato, sem efeito nos dias subsequentes. Não houve diferenças nas demais comorbidades.

No presente trabalho, dor pós-operatória foi avaliada por catorze dias até a completa cicatrização da ferida cirúrgica. Avaliou-se a frequência do uso de

medicação analgésica durante os 14 dias de pós-operatório e a intensidade da dor no primeiro, quinto, décimo e décimo quarto dias.

Não houve diferença significativa entre os grupos o que indica que a azitromicina não contribuiu com a redução da dor, ou facilitou a retomada da alimentação normal. É possível que sua ação anti-inflamatória não seja suficiente para interferir na dor.

O retorno à alimentação normal foi outra variável utilizada na investigação da dor pós-operatória. Nenhuma diferença observou-se entre os grupos neste quesito.

IYER et al., 2006, através de meta-análise em 428 artigos, avaliaram a eficácia dos antibióticos no pós-operatório. Concluíram que o uso do antibiótico diminuiu em um dia o retorno à alimentação satisfatória. Em comorbidades, como a dor e sangramento, não houve dados suficientes para conclusões positivas. Já o presente trabalho não demonstrou este fato; as crianças que utilizaram antibióticos e as que não utilizaram tiveram a mesma evolução quanto à deglutição e à alimentação.

DHIWAKAR et al., 2006, concluíram com base na análise de cinco trabalhos, que o uso do antibiótico é efetivo na redução de algumas comorbidades, como a febre e halitose; porém não há efeito significativo sobre a dor pós-operatória.

A azitromicina, nas condições propostas pela presente pesquisa, não modificou a dor ou facilitou a retomada da alimentação em crianças submetidas à tonsilectomias.

Melhoramentos futuros virão com o entendimento do mecanismo anti-inflamatório dos macrolídeos no pós-cirúrgico; novas conclusões e condutas poderão ser utilizadas.

6. CONCLUSÃO

Após a análise dos resultados do presente estudo, pode-se concluir:

1. Não há diminuição da resposta inflamatória e da dor no pós-operatório de adenotonsilectomia com o uso de azitromicina .
2. O desconforto na deglutição e o retorno à alimentação satisfatória não variam com o uso de azitromicina , ou com o ibuprofeno.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALHAMARNEH, O.; RAJA H.; ENGLAND, R.J.; Inadequate analgesic prescription increases secondary post-tonsillectomy bleed. **J. Larungol Otol.**, 2008 Jul; 122(7): 719-21. Epub 2007 Aug 1.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON DRUGS. Guidelines of monitoring and management of pediatric during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. **Pediatrics**, 1992; 89:1110-1115.

AMSDEN, G. W. J. Anti-inflammatory effects of macrolides an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? **Antimicrob. Chemother**, 2005; 55:10-21.

ANAND, KJ; ARNOLD JH. Opioid tolerance and dependence in infants and children. **Crit. Care Med.**, 1994; 22:334-342.

BAUGH F.R., ARCHER S.M.; MITCHELL et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children. **Otolaryngology- Head and Neck Surgery**, 2011; 144: S1.

BERDE, C.B; LEHN, BM; YEE, J.D.; SETHNA, N.F.; RUSSO, D. Patient controlled analgesia in children and adolescents: a randomized, prospective comparison with intramuscular administration of morphine for postoperative analgesia. **J Pediatr.**, 1991; 118: 460-466.

BERTOLINI, A.; OTTANI, A.; SANDRINI, M. Dual acting anti-inflammatory drugs a reappraisal. **Pharmacological Research**, 2001; 44 (6): 437-450.

BURKART, C.M.; STEWARD, D.L. Antibiotics for reduction of post-tonsillectomy morbidity: a meta-analysis. **Laryngoscope**, 2005; 115 (6), pp 997-1002.

CAZZOLA, M.; BLASI F.; TARSIA, P.; ZANARDELLI, M.; ALLEGRA, L. Role of Macrolides as Immunomodular Agents. **Clinical Pulmonare Medicine**, Sept. 2006; vol 13, N 5.

CASSELL, E. J. The nature of suffering and goals of medicine. **N Engl J Med.**, 1982; 306: 639-645.

CHAMBERS, T.C.; GIESBRECHT, K.; CRAIG, K. D.; BENNET, S. M.; HUNTSMAN, E. A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parent's rating . **Pain**, 83., 1999; 25-35.

CHAMBERS, T.C.; GIESBRECHT, K.; REID, G. J.; CRAIG, D. K.; et al. Agreement Between Child and Parent Reports of Pain. **Pain**, 83,1999; 25-35.

CHOW, L.W.C; KWOK-YUNG , YUEN; WOO, P.C.Y; WEI, W.I. Clarithromycin Attenuates Mastectomy-induced Acute Inflammatory Response. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, 2000; Nov., p. 925-931.

CISZKOWSKI C.; MADADI P.; PHILLIPS M.S.; LAUWERS A.E.; KOREN G. Codeine, ultrarapidmetabolism genotype, and postoperative death. **N. Engl. J. Med.**, 2009; 361(8): 827–828.

CYMBALA, A.A. et al. **Trat. Respir. Med.**, 2005; 4: 117-122.

COIFMANN; TREVISAN. **Tratado de Otorrinolaringologia**, 2003; 5: 321.

COLREAVY, M.P.; NANAN, D.; BENAMER, M.; DONNELLY, M.; BLANEY, A.W.; et al. Antibiotic prophylaxis post-tonsillectomy: is it of benefit? **Int. J. Pediatric. Otorhinolaryngol.**, 1999; 50: 15-22.

COMMITTEE ON PSYCHOSOCIAL ASPECTS OF CHILD END FAMILY HEALTH AND TASK FORCE ON PAIN IN INFANTS, CHILDREN AND ADOLESCENTS. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. **Pediatrics**, 2001; 108, 793.

COX, R.G. et al. Anesthetic management of pediatric adenotonsillectomy. **Canadian Journal of Anesthesia**, 2007; 54 (12), 1021-1023.

CULIC, O.; ERAKOVIC, V.; CEPELAK, I.; et al. Azitromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. **European Journal of Pharmacology**, 2002; 450, 277-289.

CUMMINGS, CHARLES, W.; FREDRICKSON, JHON M.; HARTER, LEE A.; KRAUSE, CHARLES, J.; RICHARDSON, MARK A.; SHULLER, DAVID E. **Pediatric Otolaryngology Head & Neck Surgery**, chapter 12 p.188-229.

DAVIES, G.; WILSON, R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. **Thorax**, 2004; 59:540-541.

DEPARTMENT OF OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY, NAVAL MEDICAL CENTER. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. **Otolaryngol Head Neck Surg**, 1998; Nov., 119 (5): 492-496.

DEDIO, R.M. et al. Microbiology of the tonsils and adenoids in a pediatric population. **Arch Otolaryngol. Head Neck Surg**, 1988; 114: 763-5.

DHIWAKAR, M.; ENG, Y. CHEE; SEJVARAJ, S.; MCKERROW, W.S. Antibiotics to improve recovery following tonsillectomy: a systematic review. **Otolaryngol Head Neck Surg.**, 2006; Mar., 357-364.

DURAN, M.J.; AMSDEN, G. W. Azithromycin: indications for the future? **Exp. Pharmacother**, 2000; 1 (3) 489-505.

DUNN, C.J. BARRADELL, B.L. Review of its Pharmacological properties and use as 3-Day therapy in Respiratory Tract Infections. **Drugs**, 1996; Mar: 51(3): 483-505.

ERTRUGUL, F.; AKBAS, M.; KAYACAN, N.; BULUT, F.; TRAKYA, A. Pain relief for children After Adenotonsillectomy. **The Journal of International Medical Research**, 2006; 34: 648-654.

FERREIRA, R. F. A.; SERAPIAO, C. J. A.; FERREIRA, A. P. R. B. A.; RAJGOR, D. B.; SHAH, J. B. **Laryngoscope**, 120 (11), 2005, PP. 2301-2305.

FINLEY, G. A.; CHAMBERS, C. T.; McGRATH, P. J.; TRUDI, M. W. Construct Validity of Parents Postoperative Pain Measure. **The Clinical Journal of Pain**, 2003; 19: 329-334.

FOULDS, G.; JOHNSON, R.B. Selection of dose regimes of azithromycin. **Journal of antimicrobial Chemotherapy**, 1993; 31, suppl E, 39-50.

GUERRA, M.M.; GARCIA, E.; PILAN, R.R.; RAPOPORT, P.B.; CAMPANHOLO, C.B.; MARTINELLI E.O. Antibiotic use in post-adenotonsillectomy morbidity: a randomized prospective. **Braz. J. Otorhinolaryngol.**, 2008; May; 74(3): 337-41.

GAFFNEY, R.J.; WALSH, M.A.; MCSCHANE, D.P.; CAFFERKEY, M.T. Post-tonsillectomy bacteraemia. **Clin. Otolaryngol**, 1992; 17: 208-10.

HAMERS J.P.; ABU-SAAD H.H. Children's pain at home following adenotonsillectomy. **Eu J Pain** 2002; 3: 213-219.

HAMMER J.P.; ABU-SAAD H.H. Children's pain at home following adenotonsillectomy. **Eur J Pain** 2002; 6: 213-219.

HANSS J.; NOWAK C.; DECAUX A. et al. Outpatient tonsillectomy in children: a 7-year experience. **A Eur. A. Otorhinolaryngology, Head and Neck disease**: 2011; 128: 283-289.

HARLEY, E.H.; DATTOLO, R.A. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. **Otolaryngol- Head Neck Surgery**, 1998; 119: (5), pp.492-496.

HEATHER, D.; BALFOUR, J.A.; BALFOUR, L. Azithromycin a review of its use in paediatric infectious diseases. **Drugs**, 1998; Aug. 56 (2): 273-297.

HIRSCH, R. Periodontal healing and bone regeneration in response to azithromycin. **Australian Dental Journal**, 2010; Dec., vol 55 Issue 4, 479-481.

HO, PL et al Chest 1998; 114: 1594-8 In: **Cochrane Library**, Issue 2, 2007. Oxford: Update Software.

HOPKINS, S. Clinical toleration and safety of azithromycin. **The American Journal of Medicine**, Vol 91 (suppl3a).

IYER, S.; DEFOOR, W; GROCELA, J.;KAMHOLZ, K.;VARUGHESE, A.; KENNA, M . The use of perioperative antibiotics in tonsillectomy: does it decrease morbidity? **Otolaryngol Head Neck Surg**, 2006; May, 853-861.

JEYAKUMAR, A.; BRICKMAN, T.M.; WILLIANMSOM, M.E.; HIROSE, K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and postoperative bleeding following adenotonsillectomy in pediatric patients. **Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.**, 2008; 134 (1): 24-27.

JO, S. H.; MATHIASSEN, R.A.; GURUSHANTHAIAH, D. Prospective, randomized, controlled trial of a hemostatic sealant in children undergoing adenotonsillectomy. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, 2007; Sep.: 137 (3): 454-458.

JONES, D.T., YOON, J.M.; LICAMELI, G. Effectiveness of Postoperative Follow-up Telephone Interviews for Patients Who Underwent Adenotonsillectomy. **Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.**, vol 133 (no 11) nov 2007.

JUDKINS J.H.; DRAY T.G.; HUBELL R.N. Intraoperative ketorolac and posttonsillectomy bleeding. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, 1996; 122: 937 -940.

KHANAPURE, S.P.; GARVEY, D.R.; LETTS, L.G.; Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. **Current Topic in Medicinal Chemistry**, 2007; 7(3): 311-40.

KLEMETTI, S.; KINNUNEN, I.; SUOMINEN, T.; ANTILA, H.; VAHLBERG, T.; GRENMAN, R.; LEINO-KILPI, H. The effect preoperative fasting on postoperative pain, nausea and vomiting in pediatric ambulatory tonsillectomy. **Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol**, 2009; Feb.;73 (2): 263-73. Epub 2008 Dec 4.

KUDOH, S.; KEICHO N. **Semin Resp Crit Care Med** 2003; 24: 607-618.

KUDOH, et al. **Eur Respir Crit Care Med.**, 1998; 157:1829-32.

KOCH, C. C.; ESTEBAN, J.D.; CHIN, A. C.; OLSON, M. E.; et al. Apoptosis, oxidative metabolism and interleukin-8 production in human neutrophils exposed to azithromycin: effects of *Streptococcus pneumoniae*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 2000; 46:19-26.

KOH ,Y.Y. et al . **Eur Respir J.**, 1997; 10: 994-9.

LEE, K. J. **Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery**, 1998; p.499-523.

LEE, W.C.; DUIGNANA, M.C.; WALSH, R.M.; McRAE-MOORE, J.R. An audit of prophylactic treatment following tonsillectomy in children. **J laryngol Otol.**, 1996; 110-(4): 357-9.

LEINBACH, R.F.; MARKWELL, S.J.; COLLIVER J.A. et al. Hot versus cold tonsillectomy: a systematic review of the literature. **Otolaryngology- Head and Neck Surgery**, 2003; 129: 360-364.

LEWIS S.R.; NICHOLSON A.; CARWELL, M.E. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perioperative bleeding in pediatric tonsillectomy. **Cochrane Database Syst.**, Rev 2013; 18: 7.

LYNCH, D. A. et al. **Am J Roentgenol**, 1999; 173:53-8.

McGRATH, P.A. Pain in children, nature, assessment and treatment. **New York, NY: Guilford Press; 1990.**

McGRATH, P.A.; BRIGHAM M.C. The assessment of pain in children and adolescents. In: Turk DC, eds. **Handbook of Pain Assessment**, New York, NY: Guilford press: 1992; p 295-314.

MÁIZ CARRO, L.; CANTÓN MORENO, R. **Med Clin.**, 2004; 122(8): 311-6.

MANN E.R.; BLAIR, E.A.; LEVY A. J.; CHANG A. Effect of topical antibiotic therapy on recovery after tonsillectomy in adults. **Otolaryngology Head and Neck Surgery**, 1999; 121(3):277-82.

MASAHARU SHINKAI, et al. **Clinical Pulmonary Medicine**, 2005: 12(6): 341-8.

MION, O.O. *Uso do Ibuprofeno nas Doenças Otorrinolaringológicas*, 2012.

MIURA, M.S.; SALEH, C.; ANDRADE, M.; ASSMANN, M.; LIMA, L.H.; LUBIANCA, NETO J.F. Topical clindamycin in post-adenotonsillectomy analgesia in children: a double- blind, randomized clinical trial. **Otolaryngol Head Neck Surg.**, 2009; Oct; 141(4): 509-15.

MOINICHE S., ROMSING J., DAHL J.B. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic. **Review. Anesth. Analg.** 2003; 96: 68 –77.

MONTEIRO E.C.A. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES). **Temas de Reumatologia Clínica**, 2008; 53-63.

MORGAN, J.; PEDEN, V.; BHASKAR, K.; VATER, M.; CHOONARA, I. Assessment of pain by parents in children following surgery. **Pediatric Anaesthesia**, 2001; 11: 449-452.

MISZKIEL, K. A.; et al. **Thorax**, 1997; 52:260-4.

MOORE N, VAN GANSE E.; LE PARC J.M.; WALL R.; SCHNEID H.; FARHAN M.; VERRIÉRE F.; PELEN F. The pain study: paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study a large-scale, randomized clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. **Int. J. Clin. Pract. Suppl.**, 2003; Apr., (135): 28-31. Review.

MUMCU, G.; ERGUN, T.; ELBI, EKSIUGLU-DEMIRALP R.Y.; YAVUS, S.; ATALAYA, T.; Direskeneli H. Clinical and Immunological effects of azithromycin in Behçet' disease. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, 2005; Jan., vol 34 Issue 1, 13-16.

NAKATA, K. et al. Therapeutic guidelines for DPB: annual report in the study of diffuse lung disease in 1999 in Japanese. Tokyo. **Welfare of Japan Ministry of Health**, 2000: 111.

NNKANNE, E.; KOKKI, H.; TOUVINEN, K. Postoperative Pain After Adenoidectomy in Children. **British Journal of Anaesthesia**, 1999; 82 (6): 886-9.

PAGE, C.P.; BOHNEN J.M.; FLETCHER, J.R.; McMANUS, A.T.; SOLOMKIN J.S.; WITTMANN, D.H. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. **Arch. Surg.**, 1993; 128:79-8.

PILTCHER, O.B.; SCARTON, F.B. et al. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, 2005; 71 (5) ,PP. 686-690.

POSTIC, W.; COTTON, R.; HANDLER. **Surgical Pediatric Otolaryngology**, 2001; p 240-241.

RACHEL Y. Z. R.; MICHELLE A. F.; JILL M. C. Parental Postoperative Pain Management: Attitudes, Assessment and Management. **Pediatrics** 2010; 125: 1372- 1378.

RAEDER, J.C.; STEINE S.; VATSGAR, T.T. Oral Ibuprofen versus plus codeine for analgesia after ambulatory surgery. **Anesth. Analg.**, 2001; 92:1470-72.

ROBIN G.,; COX, M.B. Anesthetic management of pediatric adenotonsillectomy. **Can. J. Anesth.**, 2007; 54: 12, 1021-1025.

ROMERO, A.J.; RHODES, T.C. Stereochemical Aspects of the Molecular Pharmaceutics of Ibuprofen. **J. Pharm. Pharmacol.**, 1993; 45, S. 258-262.

ROMSING, J. Postoperative Pain In Children After Day Case Surgery. **Practice**, 1996; Feb., vol 2. n°1.

ROSBIE, K.W.; JONES, D.; JALISI ,S.; BRAY, M.A. Efficacy of postoperative follow-up telephone calls for patients who underwent adenotonsillectomy. **Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.**, 2001; Feb;127(2): 227-8.

RUSY L.M.; HOUCK C.S.; SULLIVAN L.J. et al. A double-blind evaluation of ketorolac tromethamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy: analgesia and bleeding. **Anesth. Analg.** 1995; 80: 226-229.

SAIMAN, L et al. **JAMA**, 2003; 290:1749-56.

SUBHASHINI, L.; VATSA, M.; LODHA, R. Comparison of two scales in indian children. **Indian Journal of Pediatrics** , vol 75- September, 2008.

SULEYMAN, H.; DERMICAN, B.; KARAGOZ, Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. **Pharmacological Reports**, 2007. PR: 59(3): 247-58.

STEWART D.W.; RAGG P.G.; SHEPPART S. et al. The severity and duration of postoperative pain and analgesia requirements in children after tonsillectomy, orchidopexy, or inguinal hernia repair. **Ped. Anesth.**, 2012, 22: 136-143.

TAGAYA, E. et al. **Chest**, 2002; 122(1): 213-8.

TAMAOKI, J. **Chest**, 2004; 125 (suppl. 2): 41-51.

TOBIAS J.D., RASSMUSSEN G.E. Pain management and sedation in the pediatric intensive care unit. **Pediatr Clin North Am.**,1994; 41:1269-1292.

TELIAN S.A.; HANDLER S.D.; FLEISHER G.R.; BARANAK C.C.; WELTMORE R.F.; et al. The effect of Antibiotic Therapy on Recovery After Tonsillectomy in Children. **Arch. Otolaryngol Head Neck Surg** 1986; 112: 610-615.

TRAMPER-STRADERS, et al. **Pediatric Infect Dis J.**, 2007; 26:8-12.

TSANG, K.W.; HO, P.I.; CHAN, H.N.; et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. **Eur. Respir J.**,1999; 13:361-4.

VANE J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nat. New Biol.** 1971; 231:232-235.

WALD R., WALL E.; SANDBERG G. et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy In children. **Otolaryngology- Head and Neck Surgery**, 2011; 144: S1.

WILLIAMS D.G.; PATEL A.; HOWARD R.F. Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. **Br. J. Anaesth.** 2002; 89 (6): 839–845.

WILSON, J.T.; MURRAY, A.; MACKENZIE, K. Prospective study of morbidity after tonsillectomy in children. 2001; **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, 58 (2), pp 119-125.

WIGGINS, S.A. Pain following pediatric tonsillectomy and adenoidectomy: What do we know about home pain management? **Pediatric Pain Letter.** 2008; 10: 1.

WOOD, C.E.; GORESKY, G.V.; KLASSEN K.A.; KUWAHARA, B; NEIL, S.G. Complications of continuous infusions for postoperative in children. **Can. Anaesth.**, 1994; 41:613-620.

WOLTER, J.; SEENEY, S.; BELL, S. et al. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. **Thorax**, 2002; 57: 212-216.

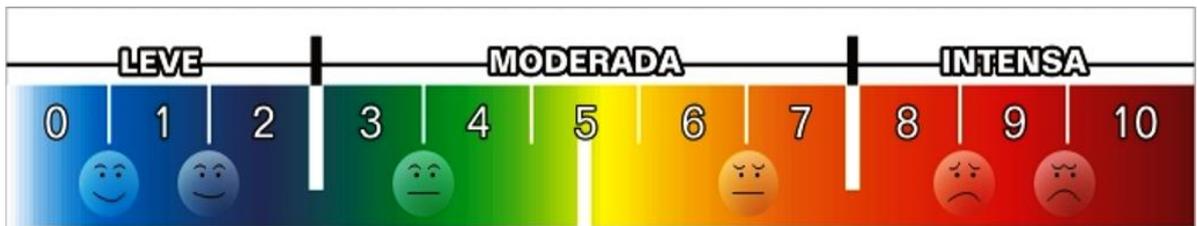
WOSNIAK, D J; KEYSER, R. **Chest**, 2004; 125 (suppl 2): 62-69.

YAMAN, H.; BELADA A.; YLMAZ, S. The effect of ibuprofen on postoperative hemorrhage following tonsillectomy in children. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.** 2011; Oct. 268 (4), 615-617.

ZUCKERMAN, J M. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, 2004; 18: 621-649, XI.

Anexos

1) Escala Analógica de Fácies de Dor.



ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA

2) Protocolo de Avaliação de Intensidade da Dor Pós-operatória.

NOME:

IDADE:

DIA DA CIRURGIA:

PESO:

Intensidade da dor	Ausente ou leve	Moderada	Intensa
PO imediato			
4ª a 6ª hora de PO			

3) Protocolo de avaliação diária questionada aos pais no retorno:

NOME :

IDADE :

DATA DA CIRURGIA :

PESO:

3.1) Número de doses/dia

PO	Sem medicação	1x ao dia	2x ao dia	3x ao dia	4x ao dia
1°					
2°					
3°					
4°					
5°					
6°					
7°					
8°					
9°					
10°					
11°					
12°					
13°					
14°					

4) Protocolo de avaliação médica nos retornos.**NOME:****IDADE:****DIA DA CIRURGIA:****PESO:****4.1) Protocolo de avaliação das comorbidades.**

Comorbidades	Náuseas/vômitos	Febre	Sangramento
1° PO			
2° PO			
3° PO			
4° PO			
5° PO			
6° PO			
7° PO			
8° PO			
9° PO			
10° PO			
11° PO			
12° PO			
13° PO			
14° PO			

4.2) Protocolo de avaliação do desconforto na deglutição.

Alimentação	Intenso	Moderado	Leve	Ausente
1°P.O.				
5° P.O.				
10°P.O.				
14°P.O.				

4.3) Protocolo de avaliação da intensidade da dor.

Dor	Ausente ou Leve	Dor moderada	Dor intensa
1°			
5°			
10°			
14°			

4.4) Liberação do estudo pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos do hospital IPO.



OUVIDO • NARIZ • GARGANTA

Curitiba, 18 de maio de 2012.

Ilmo(a) Sr. (a)
Luciana Gabardo Stahlke

ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE AZITROMICINA E IBUPROFENO NA DOR E COMORBIDADES PÓS ADENOTONSILECTOMIA NA INFÂNCIA.

Investigador Principal: Dra. Luciana Gabardo Stahlke

Instituição Proponente: IPO – Instituto de Otorrinolaringologia de Curitiba

CAAE: 01433812.3.0000.5529

Registro CEP: 0003/2012-05

Prezado(a) Pesquisador(a):

Comunicamos que o projeto de pesquisa intitulado "ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE AZITROMICINA E IBUPROFENO NA DOR E COMORBIDADES PÓS ADENOTONSILECTOMIA NA INFÂNCIA." foi analisado sem pedências pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião no dia 16 de maio de 2012, este CEP/IPO considera o projeto aprovado.

O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96 e seus complementares sobre diretrizes e normas regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres Humanos do Ministério da Saúde.

Conforme a resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentado a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: Dezembro de 2012.

Atenciosamente

Dr. Evaldo Dacheux Macedo Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital IPO

4.5) Termo de esclarecimento aos pais ou responsáveis.

Título do Projeto: **ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE AZITROMICINA E IBUPROFENO NA DOR E COMORBIDADES PÓS ADENOTONSILECTOMIA NA INFÂNCIA.**

TERMO DE ESCLARECIMENTO

A(O) criança (ou adolescente) sob sua responsabilidade está sendo convidada(o) a participar do estudo (*ESTUDO COMPARATIVO DO USO DE AZITROMICINA E IBUPROFENO NA DOR E COMORBIDADES PÓS-ADENOTONSILECTOMIA NA INFÂNCIA*), por ter hipertrofia de amígdalas e adenóides e/ou amigdalites recorrentes. Os avanços na área das ciências ocorrem através de estudos como este, por isso a participação da criança (ou do adolescente) é importante. O objetivo deste estudo é avaliar a intensidade da dor no pós-operatório de adenoamigdalectomia, a cicatrização da ferida cirúrgica e o retorno a alimentação precoce e caso a criança (ou o adolescente) participe, será necessário usar a medicação habitualmente prescrita para o pós-operatório, que é o Ibuprofeno associado ou não a Azitromicina, que é um antibiótico com poder bactericida e com propriedades anti-inflamatórias. Estas podem diminuir a dor pós-operatória, acelerar a cicatrização e a alimentação precoce. Não será feito nenhum procedimento que traga qualquer desconforto ou risco à vida da criança (ou do adolescente). Podem ocorrer apenas alguns efeitos colaterais com o uso da medicação, iguais a qualquer uso de antibióticos ou anti-inflamatórios usados em pós-operatório. São eles: náuseas, vômitos, diarreia, constipação ou flatulência, erupções cutâneas e ou urticária. Se estes efeitos ocorrerem, o médico responsável deve ser avisado, a medicação será suspensa e a criança será excluída do estudo. Não haverá nenhum prejuízo para o paciente, os cuidados pós-operatórios serão mantidos, a evolução e o acompanhamento serão os melhores possíveis, com já é feito para todos os pacientes sem distinção.

Você e a criança, (ou adolescente), sob sua responsabilidade poderão obter todas as informações que quiserem, a criança ou adolescente poderá ou não participar da pesquisa e o seu consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento.

Pela participação da criança, (ou adolescente) no estudo, nem você nem a criança receberão qualquer valor em dinheiro. O nome da criança (ou adolescente) não aparecerá em qualquer momento da pesquisa, pois ela ou ele será identificada por um número, letra ou código.

.....
Ass. Do responsável

5) Gráficos.

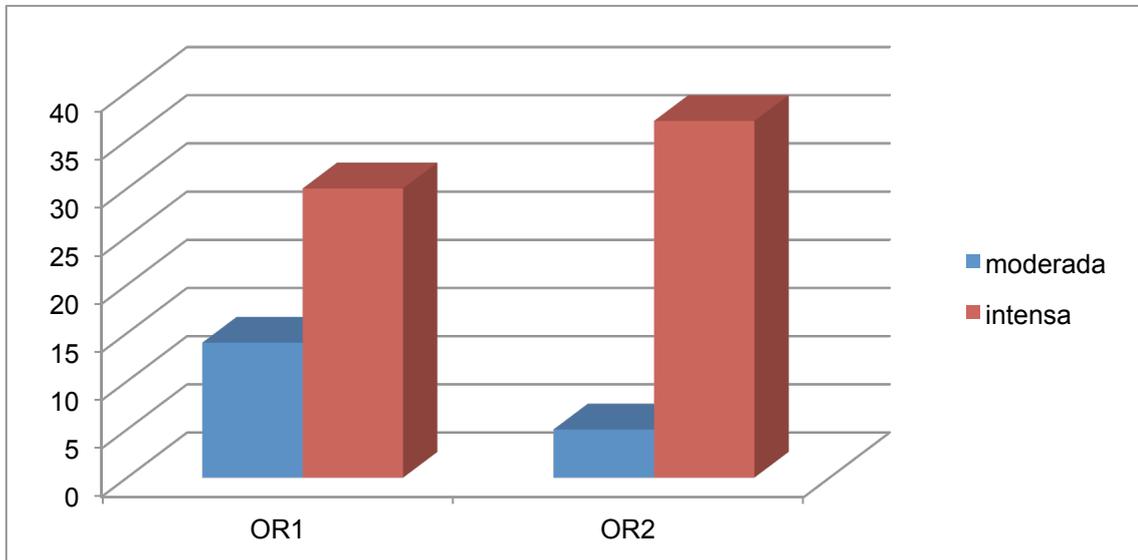


GRÁFICO 1 – INTENSIDADE DA DOR NA FASE PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO NOS GRUPOS OR1 E OR2. Fonte: o autor.

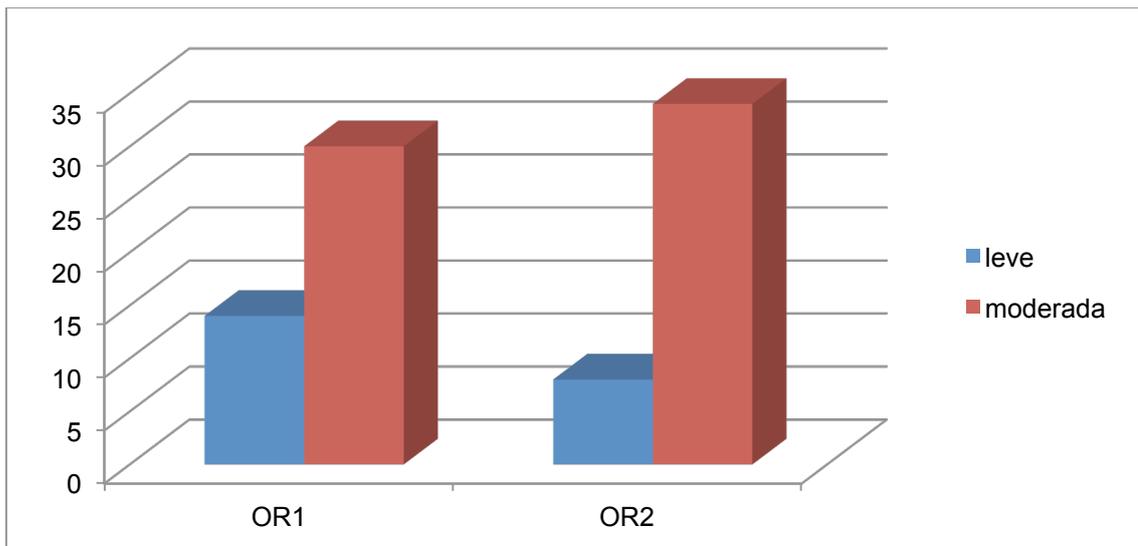


GRÁFICO 2 – INTENSIDADE DA DOR NA FASE DE 4ª A 6ª HORA DE PÓS-OPERATÓRIO NOS GRUPOS OR1 E OR2. Fonte: o autor.

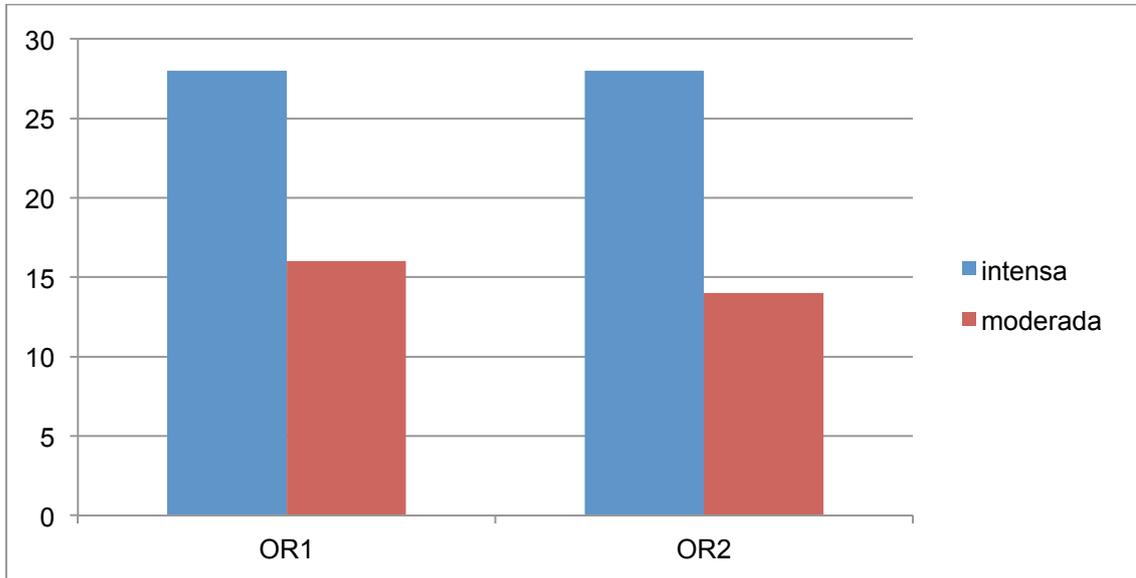


GRÁFICO 3 – DESCONFORTO NA DEGLUTIÇÃO NO 1º DIA DO PÓS-OPERATÓRIO NOS GRUPOS OR1 E OR2. Fonte: autor.

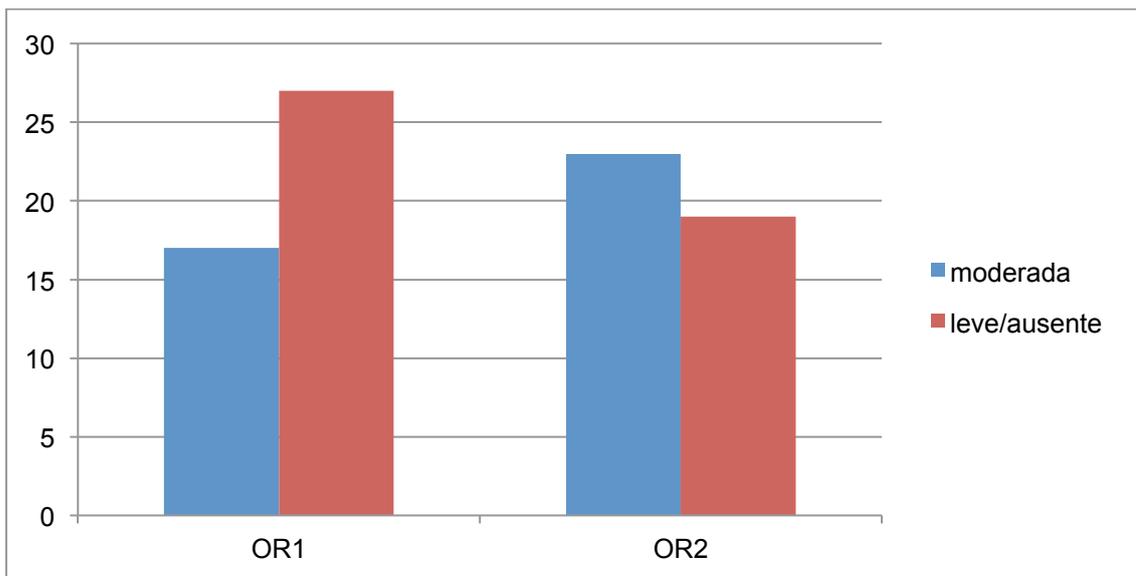


GRÁFICO 4 – DESCONFORTO NA DEGLUTIÇÃO NO 5º DIA DO PÓS-OPERATÓRIO NOS GRUPOS OR1 E OR2. Fonte: o autor.

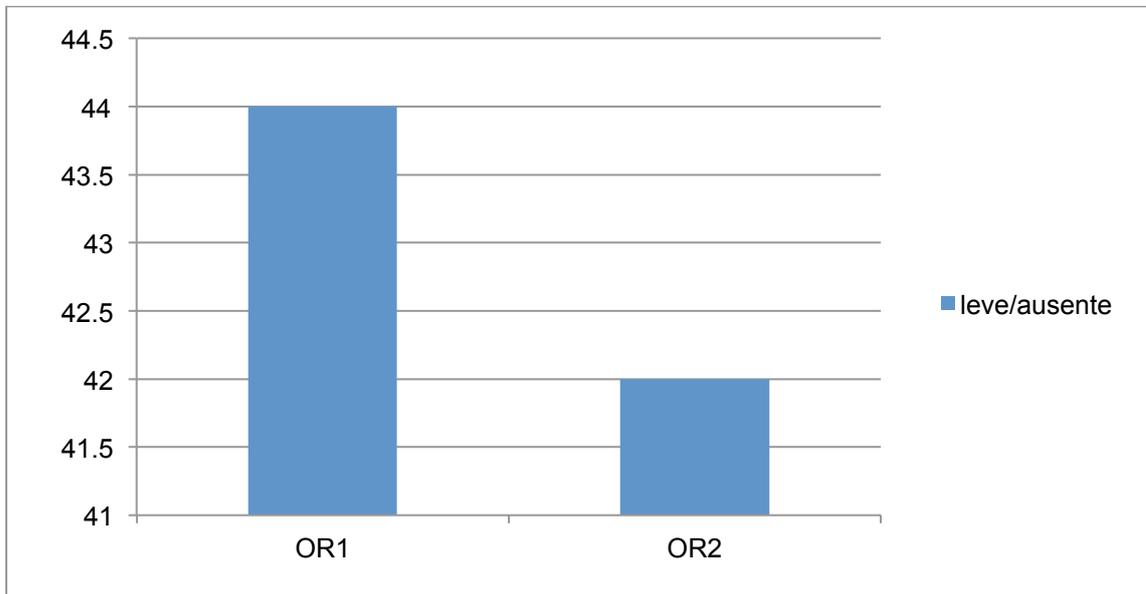


GRÁFICO 5 – DESCONFORTO NA DEGLUTIÇÃO NO 10º DIA DO PÓS-OPERATÓRIO NOS GRUPOS OR1 E OR2. Fonte: o autor.

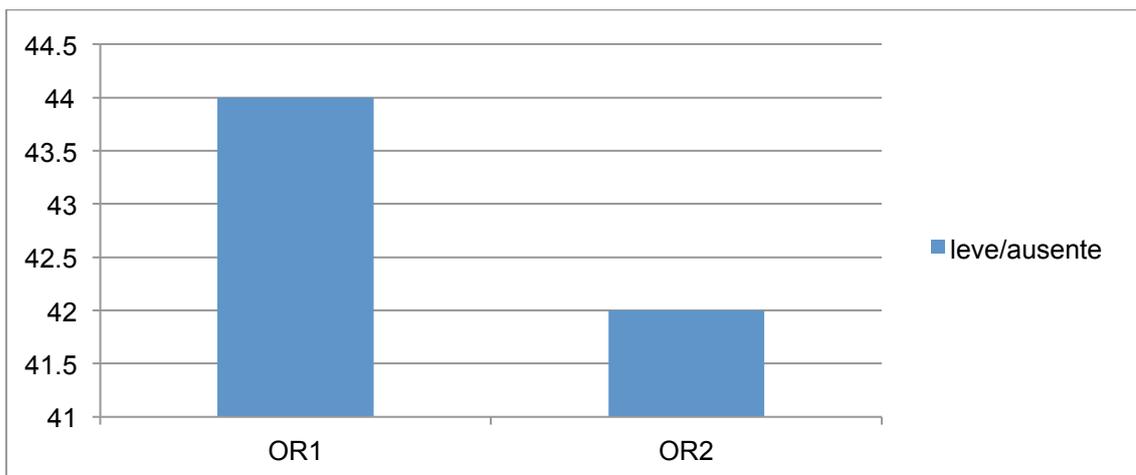


GRÁFICO 6 – DESCONFORTO NA DEGLUTIÇÃO NO 14º DIA DO PÓS-OPERATÓRIO NOS GRUPOS OR1 E OR2. Fonte: o autor.

6) Tabelas.

TABELA 8 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE 1º DIA DO PÓS-OPERATÓRIO (PO) NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2

GRUPOS	COMORBIDADES: 1º DIA PO		TOTAL	p
	presença	ausência		
OR1	21	23	44	0,25
OR2	14	28	42	
TOTAL	35	51	86	

Nota: p – valor da probabilidade p. Fonte: o autor.

TABELA 9 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE 2º DIA DO PÓS-OPERATÓRIO (PO) NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2

GRUPOS	COMORBIDADES: 2º DIA PO		TOTAL	p
	presença	ausência		
OR1	7	37	44	0,52
OR2	10	32	42	
TOTAL	17	69	86	

Nota: p – valor da probabilidade p. Fonte: o autor.

TABELA 10 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE 3º DIA DO PÓS-OPERATÓRIO (PO) NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2

GRUPOS	COMORBIDADES: 3º DIA PO		TOTAL	p
	presença	ausência		
OR1	0	44	44	0,004
OR2	9	33	42	
TOTAL	9	77	86	

Nota: p – valor da probabilidade p. Fonte: o autor.

TABELA 11– ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE 4º DIA DO PÓS-OPERATÓRIO (PO) NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2

GRUPOS	COMORBIDADES: 4º DIA PO		TOTAL	p
	presença	ausência		
OR1	0	44	44	0,98
OR2	1	41	42	
TOTAL	1	85	86	

Nota: p – valor da probabilidade p. Fonte: o autor.

TABELA 12 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE 5º DIA DO PÓS-OPERATÓRIO (PO) NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2

GRUPOS	COMORBIDADES: 5º DIA PO		TOTAL	p
	presença	ausência		
OR1	1	43	44	0,98
OR2	0	42	42	
TOTAL	1	85	86	

Nota: p – valor da probabilidade p. Fonte: o autor.

TABELA 13 – ANÁLISE ESTATÍSTICA DA PRESENÇA DE COMORBIDADES NA FASE 6º DIA DO PÓS-OPERATÓRIO (PO) NOS GRUPOS OR1 E OR2: TESTE χ^2

GRUPOS	COMORBIDADES: 6º DIA PO		TOTAL	p
	presença	ausência		
OR1	1	43	44	0,98
OR2	0	42	42	
TOTAL	1	85	86	

Nota: p – valor da probabilidade p. Fonte : o autor.