

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

BEATRIZ CRISTINA DINIZ JORGE

THALIA GONÇALVES LOUREIRO

**ENSAIO CLÍNICO COMPARATIVO DUPLO CEGO RANDOMIZADO ENTRE OS
MEDICAMENTOS *HYPERICUM PERFORATUM 3DH* E O OXAGEL NO
TRATAMENTO DA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA EM BOCA DIVIDIDA**

VOLTA REDONDA

2020

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ENSAIO CLÍNICO COMPARATIVO DUPLO CEGO RANDOMIZADO ENTRE OS
MEDICAMENTOS *HYPERICUM PERFORATUM 3DH* E O OXAGEL NO
TRATAMENTO DA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA EM BOCA DIVIDIDA**

Artigo apresentado ao Curso de
Odontologia do UniFOA requisito para
elaboração do Trabalho de Conclusão
de Curso

Alunas: Beatriz Cristina Diniz Jorge
Thalia Gonçalves Loureiro

Orientadora: Rosy de O. Nardy Melo

Coorientadora: Roberta M. Caetano

VOLTA REDONDA

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

J82e Jorge, Beatriz Cristina Diniz.

Ensaio clínico comparativo duplo cego randomizado entre os medicamentos Hypericum Perforatum 3DH e o Oxagel no tratamento da hipersensibilidade dentinária em boca dividida. / Beatriz Cristina Diniz Jorge; Thalia Gonçalves Loureiro. – Volta Redonda: UniFOA, 2020. 34 p. II

Orientador (a): Rosy de Oliveira Nardy Melo



FOLHA DE APROVAÇÃO



Trabalho de Conclusão do Curso intitulado: “Ensaio clínico comparativo duplo cego randomizado entre os medicamentos *Hypericum Perforatum 3DH* e o Oxagel no tratamento da Hipersensibilidade Dentinária em boca dividida”

Elaborado por: Beatriz Cristina Diniz Jorge
Thalia Gonçalves Loureiro

E apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia.

Aprovada em 24/06/2020

Banca Avaliadora:

.....
Prof^a Doutora Rosy de Oliveira Nardy Melo

.....
Prof^a Doutora Roberta Mansur Caetano

.....
Prof^o Especialista Gesinete Gonçalves Pinto Klippel

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Deus por ter me dado sabedoria e saúde de chegar até aqui, me presenteando com momentos e pessoas especiais. Dedico este trabalho aos meus pais, Juvan e Kátia, pelo amor, apoio e incentivo. A todas as minhas amigas e amigos, que sempre estiveram comigo me apoiando e sempre me ajudando no que eu precisasse. A toda minha família, em especial as minhas duas avós Hermínia e Arlinda que são minhas fontes de inspiração e minhas bases. Aos meus professores que sempre estavam dispostos a ajudar e contribuir para ser uma melhor profissional, em especial as minhas orientadoras Rosy, Roberta e Gesinete pelo carinho e suporte. Essa conquista é também de cada pessoa que sempre acreditou no meu potencial. Muito obrigada.

Beatriz Cristina Diniz Jorge

Dedico este trabalho principalmente à Deus e aos meus pais Ricardo Tadeu e Luzia Helena, meu irmão Diego, minha avó Maria Alda e toda minha família por todo apoio e incentivo em concluir mais esta vitória em minha vida. Dedico às minhas orientadoras Rosy, Roberta e Gesinete que desde sempre me ajudou e estiveram ao meu lado nos momentos mais difíceis. A todos da minha família, aos meus amigos e amigas que sempre me apoiaram direta ou indiretamente. Obrigada a todos.

Thalia Gonçalves Loureiro

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela vida que me foi dada, aos meus pais por todo amor e confiança depositada em mim, agradecerei sempre. Aos meus familiares, amigos, amigas de fora e de dentro da faculdade que sempre vibraram com as minhas conquistas e estiveram sempre ao meu lado. As nossas orientadoras Dr^a Rosy de Oliveira Nardy Melo, Dr^a Gesinete G. P. Klippel e Dr^a Roberta Mansur Caetano, que desde o início se entregaram ao trabalho com dedicação e amor, pela confiança depositada em nós, sempre nos dando sempre muito suporte e por todas as orientações que nos fizeram concluir este projeto com sucesso.

Agradeço a minha parceira, dupla e grande amiga Thalia, desejo uma carreira de muito sucesso e conquistas. A todos vocês, meu muito obrigada.

Beatriz Cristina Diniz Jorge

Agradeço principalmente a Deus, pelas oportunidades e por mais essa conquista. Aos meus pais Ricardo Tadeu e Luzia Helena que nunca mediram esforços para que eu chegasse até esse momento me dando amor, carinho e confiança. Sou grata a minha avó Maria Alda, que é essencial em minha vida e sempre me apoiando. Ao meu irmão Diego, minha cunhada Maria e meus sobrinhos Valentina e Germano, minhas madrinhas Ana Luisa e Celma, meus afilhados Germano e Helena, meus tios, meus primos e todos da minha família. Em especial as minhas amigas Anne Gabriele e Bianca Chaves que estiveram comigo desde o início, as minhas amigas e meus amigos por todo incentivo e apoio. Às minhas orientadoras Dr^a Rosy de Oliveira Nardy Melo, Dr^a Gesinete G. P. Klippel e Dr^a Roberta Mansur Caetano, por todos os ensinamentos, carinho, dedicação e paciência. E por fim, a todos que contribuíram de algum modo para a realização de mais um sonho.

Agradeço a minha dupla e grande amiga Beatriz, desejo uma carreira de muito sucesso e conquistas. A todos vocês, meu muito obrigada!

Thalia Gonçalves Loureiro

EPÍGRAFE

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

RESUMO

A Hipersensibilidade dentinária é a resposta dolorosa a um estímulo na dentina exposta ao meio bucal. O *Hypericum Perforatum 3DH* tem eleição para as terminações nervosas periféricas. Objetivo: Este estudo clínico randomizado duplo cego buscou constatar comparativamente, a atuação do *Hypericum Perforatum 3DH* gel comparado ao dessensibilizante dentinário Oxagel® no tratamento da HD. Materiais e Métodos: 40 pacientes portadores de HD bilateral, após diagnóstico por estímulo frio com jato de ar da seringa tríplice, tiveram suas arcadas distribuídas, aleatoriamente em: GI= grupo *Hypericum Perforatum 3DH* e GII= Oxagel®. Foram realizadas de uma a cinco aplicações dependendo da evolução da dor. A HD foi avaliada pela percepção dos sujeitos medida após estímulos frios de jato de ar. Os escores foram registrados, segundo a escala de OKESON, 2013, no início na primeira sessão e a cada sessão de retorno. Resultados: Os dados foram analisados pelo teste não paramétrico de Friedman que constatou com um valor de $p=0,3173$, onde ambos os medicamentos são igualmente eficazes no tratamento da HD, sem diferença estatística entre eles, ao nível de significância considerado (5%). A análise inferencial da evolução individual dos pacientes em relação a tempo e grau de dor, expressas em gráficos mostra diferenças entre a aplicação dos dois medicamentos na evolução da dor dos pacientes. Conclusão: O *Hypericum Perforatum 3DH* quando comparado ao Oxagel®, demonstrou ser igualmente eficaz no tratamento da HD e em relação a tempo e grau de dor, o *Hypericum Perforatum 3DH* mostrou-se superior.

Palavras-chave: Hipersensibilidade dentinária; Homeopatia; *Hypericum Perforatum*.

ABSTRACT

Dental hypersensitivity is the painful response to a stimulus in the dentin exposed to the oral environment. The *Hypericum Perforatum 3DH* has a choice for a peripheral nerves endings. Objective: This double blind randomized clinical trial sought to comparatively verify the performance of *Hypericum Perforatum 3DH* gel compared to Oxagel Dental desensitizer in the treatment of HD. Materials and Methods: 40 patients with bilateral HD, after being diagnosed by cold stimulation with the air jet of the triple syringe, had their arches randomly distributed in: GI=*Hypericum Perforatum 3DH* group and GII=Oxagel. One to five applications were made depending on The evolution of pain. HD was evaluated by the subjects perception measured after cold air jet stimulis. The scores were recorded, according to the scale of OKESON, 2013, at The beginning of the first session and at each return session. Results: The data were analyzed by Friedman's non-parametric teste that found a value of $p=0.3173$, where both drugs are equally effective in the treatment of HD, without statistical difference between them, at the level of significance considered (5%). The inferential analysis of the individual evolution of patients in relation to time and degree of pain, expressed in graphs, shows differences between the application of The two drugs in the evolution of pain of patients. Conclusion: *Hypericum Perforatum 3DH* compared to Oxagel has proven to be equally effective in the treatment of HD and in relation to time and degree of pain, *Hypericum Perforatum 3DH* has proven superior.

Keywords: Dental Hypersensitivity; Homeopathy; *Hypericum Perforatum*

LISTA DE ANEXOS

Anexo A	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - CoEP	31
Anexo B	Norma da Revista Science Direct para Publicação do Artigo	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Representação esquemática da metodologia	19
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Nível de dor grau 3 durante as cinco sessões de tratamento	20
Gráfico 2 Nível de dor grau 2 durante as cinco sessões de tratamento	21
Gráfico 3 Nível de dor grau 1 durante as cinco sessões de tratamento	21
Gráfico 4 Nível de dor grau 0 durante as cinco sessões de tratamento	22
Gráfico 5 Comparação da evolução dos níveis de dor entre GI e GII durante as cinco sessões de tratamento	23

LISTA DE TABELA

Tabela 1 Grupo, material, composição e modo de aplicação.....	18
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CoEPS	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
et al.	E colaboradores
GI	Grupo <i>Hypericum Perforatum 3DH</i>
GII	Grupo Oxagel®
UniFOA	Centro Universitário de Volta Redonda
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 MATERIAIS E MÉTODOS	18
3 RESULTADOS.....	20
4 DISCUSSÃO	24
5 CONCLUSÃO	27
6 REFERÊNCIAS.....	28
ANEXOS	31

1 INTRODUÇÃO

A hipersensibilidade dentinária consiste em uma resposta de estímulo sensorial exagerada sendo considerada como uma condição crônica com episódios agudos¹, com fortes dores pela dentina exposta afetada por vários tipos de estímulos, podendo ser eles: fatores alimentares, bebidas geladas ou até um dia frio². Miglani, Aggarwal e Ahuja³, relataram a hipersensibilidade dentinária como uma condição dolorosa comum entre os pacientes.

A Hipersensibilidade ou hiperestesia dentinária é caracterizada por dor de duração curta, aguda e inesperada, sendo causada por múltiplos fatores como: escovação inadequada, uso de abrasivos, causando uma exposição de dentina⁴.

Para um correto diagnóstico e melhor tratamento, deve ser adotado procedimentos clínicos prévios como: uma boa anamnese (intensidade e estabilidade da dor), exame clínico, uma correta análise da oclusão e realizar testes e exames complementares⁵. Por meio disso, o tratamento da sensibilidade dentinária pode ser feito com: higiene bucal domiciliar, dessensibilizantes, laser, que restringem o movimento de fluidos nos túbulos da dentina inibindo a resposta do nervo pulpar evitando a dor⁶.

A Intensidade de dor em hipersensibilidade dentinária, varia de um desconforto leve até um desconforto de extrema severidade⁷. Okeson⁸ classificou as dores orofaciais em graus, onde 0 (zero) é ausência de dor, 1 (um) e dor leve, 2 (dois) dor moderada com desconforto e 3 (três) dor forte. A hipersensibilidade dentinária é proveniente de lesões não cariosas (erosão, abrasão) e uma variedade de processos (recessão gengival, perda de esmalte, doença e tratamento periodontal). Considerada uma das condições mais desconfortáveis para os pacientes e de grande dificuldade de solução para o cirurgião dentista⁹.

Muitas teorias são propostas para explicar a sensibilidade dentinária. A Teoria Hidrodinâmica foi criada por Brännström, e é a mais aceita. Diz-se que quando há um estímulo na dentina é promovido um deslocamento do fluido dentro dos túbulos dentinários, esse movimento pode ser em sentido a polpa ou sentido contrário,

causando distorção de fibras nervosas que estão presentes entre os odontoblastos, promovendo a sensação dolorosa¹⁰.

Na teoria de Receptores Odontoblásticos, as extensões funcionam como mecanismos de recepção dental, portanto, participam na iniciação e na transformação de estímulos sensitivos da dentina¹¹.

Diversas terapêuticas são disponibilizadas para o tratamento da hipersensibilidade, como o uso de dessensibilizante. O Oxalato de potássio (Oxagel®) é um agente dessensibilizante de dupla ação. Atua na obliteração dos túbulos dentinários abertos com a formação de cristais de oxalato de potássio que reagem com a dentina. Assim como, libera íons potássio que despolarizam a fibra nervosa bloqueando o impulso nervoso que transmite a dor. Por serem ácidos resistentes, insolúveis, são bastantes utilizados devido sua eficiência, baixo custo¹³ proporcionando um alívio mais rápido da hipersensibilidade¹⁴. Porém, sua permanência na área dolorida pode ser afetada pela solubilização ou remoção dos cristais pela escovação.¹⁵

A homeopatia é um tratamento aplicado com baixas doses de substâncias naturais extraídas e diluídas de plantas, minerais e de animais. Este tratamento vem a cada dia conquistando a prática e a confiança dos pacientes em todo o mundo. Na homeopatia não há um determinado remédio para um determinado tipo de doença, e sim para cada um dos sintomas, ou seja, pessoas com as mesmas doenças, com sintomas diferentes ou específicos, podem ter medicamentos diferentes¹⁶.

Os remédios naturais possuem mesmos efeitos que os remédios alopáticos tendo menores efeitos colaterais, melhorando sua efetividade nos transtornos comportamentais e na ansiedade¹⁷.

A indicação do *Hypericum perforatum 3DH* no tratamento da HD, apoia-se nos registros das matérias médicas homeopáticas. Vijnovisk¹⁸, declara sua ação sobre as zonas ricamente inervadas, sempre associado a condições traumáticas, agudas sobre as fibras nervosas. Assim, sua indicação no pós-operatório cirúrgico de extrações dentárias, cirurgias periodontais, tratamentos endodônticos e dores nevrálgicas que seguem trajetos nervosos, foi descrita por Voisin¹⁹. O que foi corroborado, mais tarde,

por Argenta²⁰, relatando seu potencial de ação em nevralgias, dores de dentes e toda a sorte de dores envolvendo terminações nervosas, na região orofacial.

Os extratos de *Hypericum Perforatum 3DH* apresentam através da atuação central, uma redução da dor através de diferentes vias²¹. É uma planta que contribui para o tratamento de várias patologias como: nevralgia do trigêmeo sem combinação de outro medicamento²² possuindo efeito antiinflamatório e cicatrizante, evitando a inflamação aliviando a dor²³.

O *Hypericum Perforatum 3DH* pode ser utilizado como forma anestésica sendo administrado para qualquer área e dentes sem ter que utilizar os tipos anestésicos alopáticos convencionais. Possui um pós-operatório sem complicações, menor tempo de recuperação e não há contraindicação para pacientes que possuem doenças sistêmicas, pois o mesmo, ativa mecanismos imunológicos que são presentes no corpo humano que elimina a doença crônica que o organismo estava sofrendo²⁴ regenerando o nervo periférico²⁵.

Lathoud²⁶, afirmou que *Hypericum perforatum 3DH* é o medicamento dos nervos e inervações, dores em pontadas, intolerantes e seguindo trajetos nervosos após estímulo brusco da periferia para o centro. Vannier e Poirier²⁷, sugerem sua ação mielinizante, em qualquer doença do sistema nervoso na qual a bainha de mielina dos neurônios esteja danificada.

Os extratos hidroalcoólicos *Hypericum perforatum 3DH* são as formas mais comuns de preparações, podendo ser usado na forma de pomada, colírio e preparações tópicas em combinação com outras drogas. Contém diferentes tipos de compostos químicos, entre eles os flavanóides, hipericina e hiperforina. Esses componentes são responsáveis pela atividade antinociceptiva, anti-inflamatória, ação antihiperalgésica por aumentar o limiar de dor.²³

Tejeda²⁴ em seu estudo, concluiu que o *Hypericum Perforatum 3DH* pode ser utilizado como forma anestésica sendo administrado para qualquer área e dentes com ou sem a associação de anestésicos alopáticos convencionais. Propicia um pós operatório sem complicações, menor tempo de recuperação e não há contraindicações para pacientes que possuem doenças sistêmicas, pois o mesmo,

ativa mecanismos imunológicos que são presentes no corpo humano que elimina a doença crônica que o organismo estava sofrendo.

O objetivo deste trabalho foi comparar a ação do medicamento homeopático *Hypericum Perforatum 3DH* com medicamento Oxagel® na analgesia no tratamento da hipersensibilidade dentinária.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do UniFOA – COEPS e aprovada com o protocolo 18/2004 de 27/08/04 (Anexo A).

Para realizar este estudo foram selecionados 40 pacientes portadores de hipersensibilidade dentinária bilateral. Após o diagnóstico por estímulo frio com jato de ar da seringa tríplice, tiveram suas arcadas distribuídas, aleatoriamente em: GI = grupo *Hypericum Perforatum 3DH* e GII = Oxagel[®], para que o mesmo indivíduo pudesse avaliar a intensidade de dor comparativamente, entre as duas arcadas e os dois medicamentos, sem conhecer a relação entre eles (Tabela 1).

Tabela 1 – Grupo, material, composição e modo de aplicação

Grupo	Composição	Modo de aplicação
I – <i>Hypericum Perforatum 3DH</i>	<i>Hypericum Perforatum 3DH</i> preparado em Gel oral (Metacil)	Aplicar por 3 mim na área dolorida com auxílio de microbush [®]
II - Oxagel[®]	Gel oxalato-potássico monohidratado (ph=4) 3%, carboximetilcelulose	Aplicar por 3 mim na área dolorida com auxílio de microbush [®]

O atendimento foi realizado por 2 avaliadores calibrados onde o primeiro foi responsável pela escolha do medicamento aplicado a cada quadrante e em cada indivíduo, com conhecimento exclusivo destes dados. O segundo realizou as aplicações clínicas, sem o conhecimento da relação quadrante/medicamento. O medicamento foi feito de uma a cinco aplicações dependendo da evolução da dor. A percepção da dor foi medida após estímulos frios de jato de ar. Em seguida, os escores foram registrados, segundo a escala Okeson, 2013, no início na primeira sessão e a cada sessão de retorno, onde 0 (zero) corresponde a ausência de dor; 1 (um) dor leve; 2 (dois) moderada com desconforto e 3 (três) dor intensa (Figura 1). A aplicação dos géis de *Hypericum Perforatum 3DH* e Oxagel[®] foram semanais, com o auxílio de isolamento absoluto e microbush[®], a aplicação sobre a área dolorida por 3

min. e recomendado ao paciente permanecer 30 min. sem alimentar-se ou ingerir líquidos.

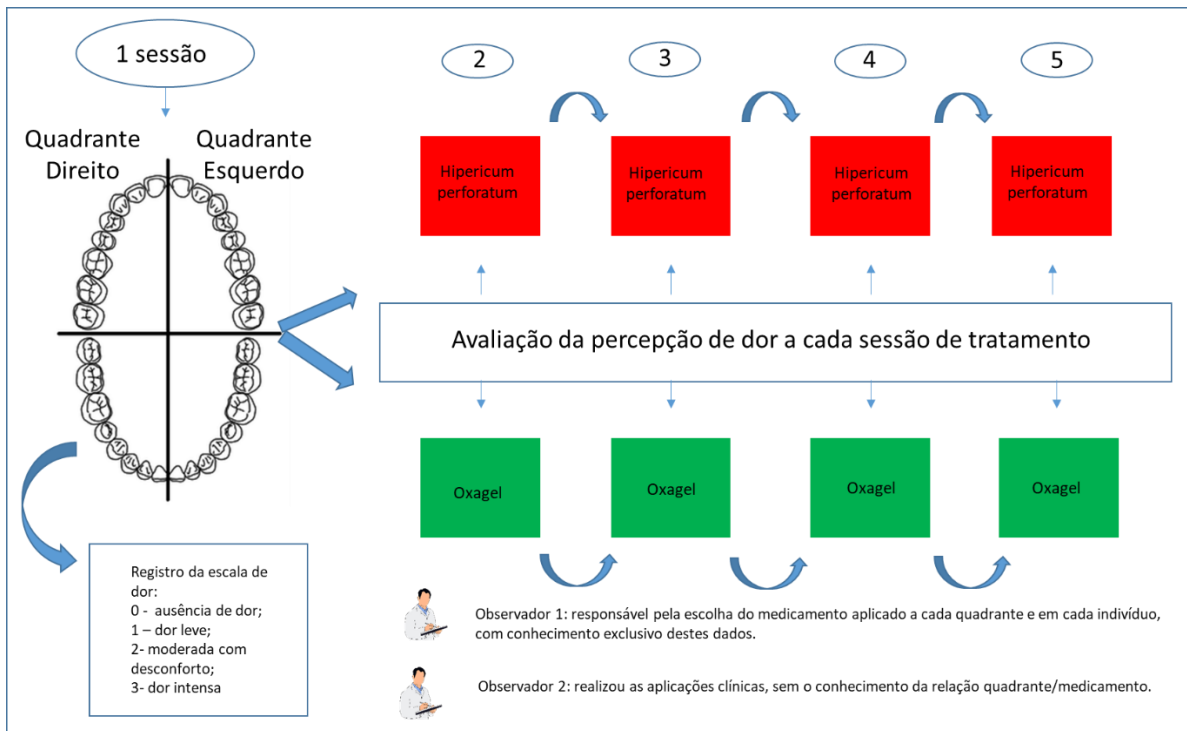


Figura 1: Representação esquemática da metodologia

3 RESULTADOS

A análise inferencial dos gráficos sugere que os níveis de dor no grupo GI (*Hypericum Perforatum 3DH*), reduzem em intensidade em um tempo menor quando comparado a GII = Oxagel®.

No gráfico 1 (Nível 3 de dor) observa-se a presença de dor intensa em 75% das amostras de GI e GII. Na segunda sessão GI cai para 30% e GII para 37,5% das amostras com grau 3 de dor. Ainda neste gráfico, GI não apresenta grau de dor 3 na terceira sessão, e GII mantém 12,5% de amostras com grau 3 de dor.

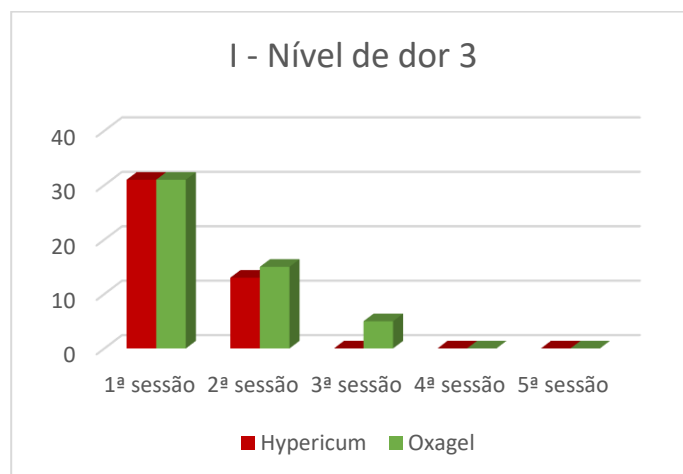


Gráfico 1: Nível de dor grau 3 durante as cinco sessões de tratamento.

O gráfico 2 (Nível 2 de dor) mostra na primeira sessão equidade entre os grupos na primeira sessão, ambos com 25% de amostras com grau 2 de dor, a partir da segunda sessão os níveis de dor em GI caem em relação à GII, observando que na terceira sessão 35% das amostras ainda apresentam grau 2 de dor em GI, o que cai para 7,5% na quarta sessão e não surgindo na quinta sessão. Em GII, com grau 2 de dor, os dados são: na segunda sessão 45%, na terceira 62,5%, na quarta 30% e com a presença de 10% das amostras com grau 2 na quinta sessão.

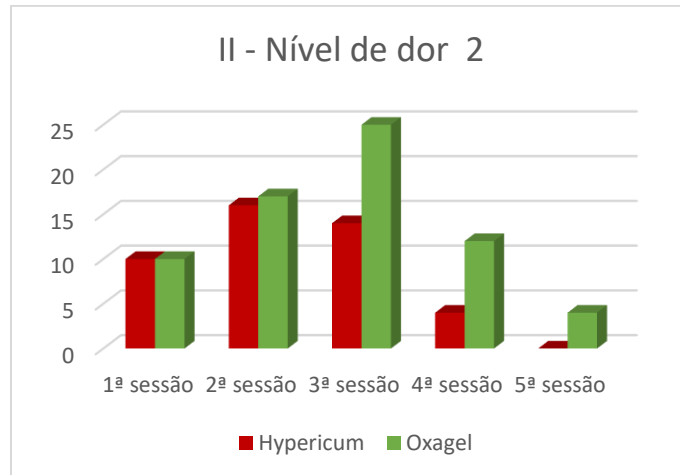


Gráfico 2: Nível de dor grau 2 durante as cinco sessões de tratamento.

No gráfico 3 abaixo (Nível 1 de dor) demonstra que 30% das amostras caíram para este grau de dor, na segunda sessão, em GI e que apenas 22,5% de GII alcançaram este resultado. Na terceira sessão ambos os grupos apresentaram 27,5% de grau 2 nas amostras. Nas sessões seguintes, a prevalência de grau 1 de dor foi de 32,5% em GI e 45% em GII, e quinta sessão ainda apresentaram grau 1 de dor, 15% das amostras de GI e 47,5% das amostras de GII.

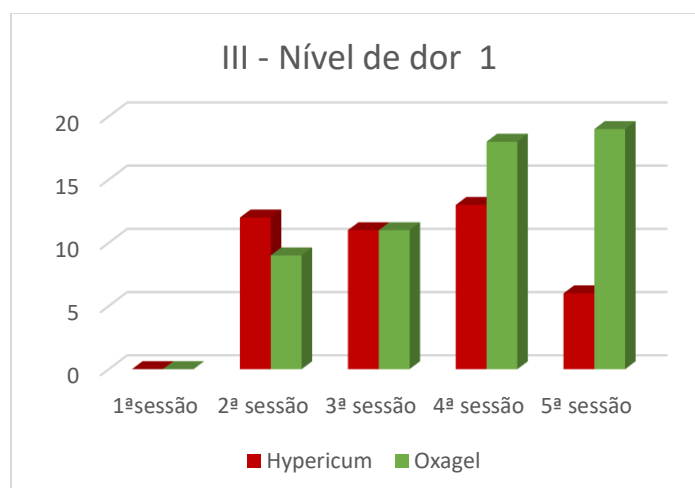


Gráfico 3: Nível de dor grau 1 durante as cinco sessões de tratamento.

O gráfico 4 apresenta dados importantes na regressão da dor e do período de controle. Pode-se verificar que GI, 40% das amostras alcançou grau 0 de dor na terceira sessão, 60% na quarta sessão e 87,5% na quinta sessão. Comparado aos

achados de GII onde nenhuma amostra alcançou grau 0 de dor na terceira sessão, apenas 27,5% na quarta sessão e 45% só alcançaram alívio com grau 0 de dor na quinta sessão.

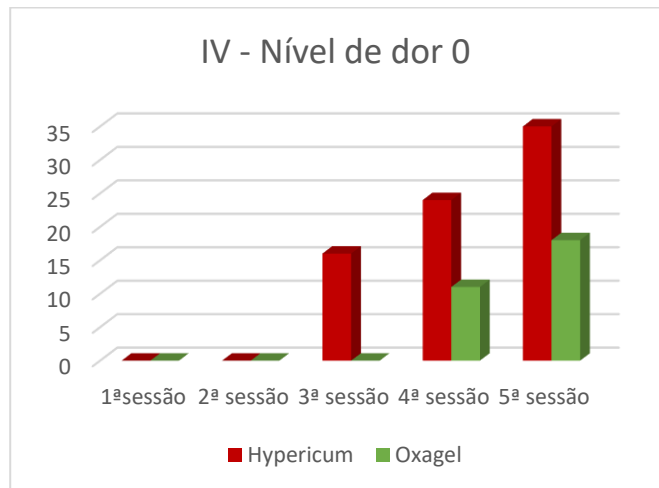


Gráfico 4: Nível de dor grau 0 durante as cinco sessões de tratamento.

No gráfico 5 é possível verifica-se maior e mais rápida condição de analgesia entre GI e GII. Dos 40 (100%) pacientes de GI, 35 (87,5%) dos pacientes apresentaram grau 0 de dor na quinta sessão, para apenas 18 (45%) das amostras de GII (Oxagel®). Os resultados demonstram uma maior efetividade na remissão da sensação dolorosa em GI, representada por 87,5% sem dor (grau 0) e 15% com dor leve (grau 1). Em contrapartida, o GII na última sessão além dos 45% sem dor (grau 0), ainda relataram dor leve (grau 1) e moderada com desconforto (grau 2) 57,5% dos pacientes.

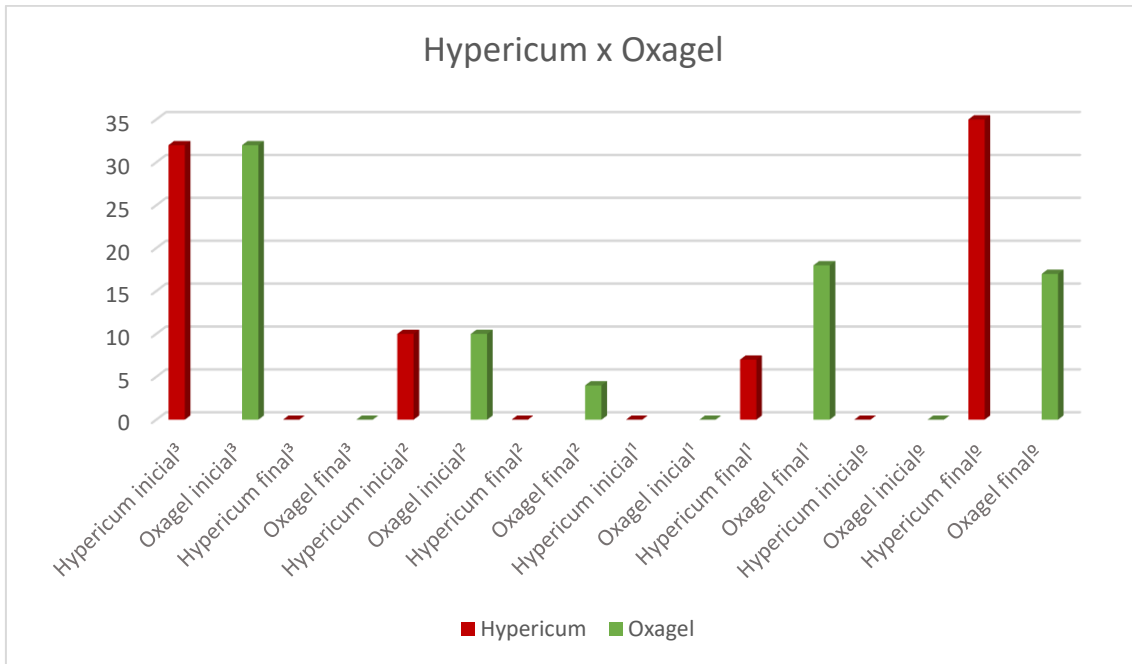


Gráfico 5: Comparação da evolução dos níveis de dor, entre GI e GII, na primeira e última consulta.

De acordo com a análise estatística do teste de Friedman resultou um valor de $p=0,3173$, indicando, portanto, que não há evidências para se rejeitar a medicação *Hypericum Perforatum 3DH* ao nível de significância considerado (5%). Ou seja, não há evidências significativas que um dos medicamentos atue na redução da dor de forma diferente do outro. Assim, comprovando que o *Hypericum perforatum 3DH* é tão efetivo quanto o já reconhecido Oxagel®.

4 DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado para avaliar o efeito do *Hypericum Perforatum 3DH* na analgesia no tratamento de hipersensibilidade dentinária comparado ao uso do dessensibilizante dentinário Oxalato de Potássio, cujo nome comercial é Oxagel®. A eficácia da analgesia através dos tratamentos propostos foi feita através do registro de percepção de dor após estímulos frios de jato de ar realizados em pacientes portadores de hipersensibilidade dentinária bilateral, de uma a cinco aplicações, segundo a escala de Okeson, 2013. A análise da evolução individual dos pacientes em relação a tempo e grau de dor foram analisados pelo teste não paramétrico de Friedman. Foi importante enfatizar se o uso *Hypericum Perforatum 3DH* no controle da hipersensibilidade dentinária mostraria resultados comparáveis ao procedimento recomendado através da aplicação do Oxagel®.

Os resultados do presente estudo revelaram diferenças na resposta dolorosa entre a aplicação dos dois medicamentos na evolução da dor dos pacientes. Foram analisados 40 pacientes com problemas de sensibilidade dentinária, dos quais 30 (75%) relataram dor intensa e 10 (24,4%) dor moderada na primeira sessão de atendimento. Ao longo das sessões subsequentes até a quinta sessão observou-se a regressão total da sintomatologia dolorosa intensa com o uso do *Hypericum Perforatum 3DH* a partir da terceira sessão de tratamento e 27 (65,8%) pacientes sem dor ou dor de baixa intensidade. Enquanto que o tratamento com o dessensibilizante dentinário a regressão total da dor intensa ocorreu apenas na quarta sessão de tratamento, com 29 (70,7%) pacientes sem dor e dor leve. Isto demonstra a ação mais rápida e permanente do *Hypericum Perforatum 3DH* ao longo das sessões de tratamento.

A dor decorrente da hipersensibilidade dentinária é muito comum nos consultórios odontológicos e é decorrente da exposição dos túbulos dentinários devido a variados estímulos (térmicos, toque, alimentos doces ou ácidos). Para o cirurgião dentista pode se tornar um procedimento difícil e frustrante pois apresenta etiologia multifatorial e o tratamento busca encontrar um agente que tenha ação rápida, permanente e que elimine efetivamente a resposta dolorosa. Várias formas de

tratamento são propostos como dentifrícios específicos, flúor, dessensibilizantes, adesivos dentários, uso de laser, restaurações, cirurgias muco-gengivais e tratamento endodôntico. Os tratamentos conservadores são a primeira escolha⁴.

Os medicamentos propostos no estudo apresentam mecanismos de ação diferentes. O Oxagel[®] atua na obliteração dos túbulos dentinários e diminui a ação neural. Seu principal componente, o oxalato de monopotássio-monohidrogênio, age por precipitação de cristais de oxalato de cálcio criando tampões nas entradas nos túbulos dentinários, reduzindo a permeabilidade dentinária. Entretanto, os cristais de oxalato de potássio podem ser mais instáveis, promovendo uma obliteração menos efetiva²⁸ ou serem removidos na superfície de dentina com spray de água²⁹ ou pela própria escovação diária¹⁵. A redução gradual e mais lenta Oxagel[®] no presente estudo pode ser atribuída a esse fator. Apesar disso, pode-se observar sua eficácia na remissão da sintomatologia devido a sua ação neural de inativação das fibras nervosas.

Além da ação antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória e atividade antidepressiva, nos últimos anos vários estudos descreveram as propriedades antinociceptivas e analgésica *Hypericum Perforatum 3DH*. A preparação em forma de gel permite seu uso local, isto é, na região do dente que apresenta a sensação dolorosa.²³

A análise dos resultados revelou que o *Hypericum Perforatum 3DH* e o Oxagel[®] foram eficientes na redução da sensibilidade a dor intensa segunda a escala de Okeson, 2013, porém a regressão total da mesma em tempo e grau de dor do *Hypericum Perforatum 3DH* obteve melhor desempenho. Isso se deve, provavelmente a sua capacidade de modular o limiar de dor e produzir analgesia em condições de dor aguda e crônica em consequência da sua ação mielinizante. Alguns estudos investigaram as aplicações tópicas em forma de pomadas para alívio da dor em lesões de herpes na pele, em queimaduras em crianças, em mulheres no pós parto com efeito cicatrizante e inflamatório²³.

A atividade antinociceptiva dos componentes da *Hypericum Perforatum 3DH*, hipericina e hiperforina, são responsáveis pelo aumento do limiar de dor através da ativação de uma via dependente de opióides e bloqueio da proteína quinase C (PKC).

Essa enzima quando ativada contribui para a hiperexcitabilidade nos neurônios, tornando as fibras mais suscetíveis a estímulos excitatórios, promove abertura dos canais de cálcio e conseqüentemente produção de prostaglandinas aumentando o processo doloroso^{30,31}.

No presente estudo, dos 40 pacientes avaliados com relação a sua resposta dolorosa relacionada a hipersensibilidade, 35 pacientes (87,5%) responderam a regressão total da sintomatologia dolorosa ao término do tratamento (5ª sessão) quando aplicado o *Hypericum Perforatum 3DH*, enquanto 18 pacientes (43,9%) tratados com OxageI[®] relataram ausência de dor ao final do tratamento. Porém de acordo com a análise estatística não há evidências significativas que um dos medicamentos atue na redução da dor de forma diferente do outro.

Um aspecto relevante a considerar ao avaliar a resposta dolorosa com a metodologia utilizada foi a aplicação de ambos os medicamentos no mesmo paciente, em todas as sessões de atendimento em arcadas opostas, sem o conhecimento da relação entre eles, visto que a sensação dolorosa a um estímulo tem caráter subjetivo. Desta forma, a comparação dos resultados analisados elucida a efetividade da ação medicamentosa do composto homeopático com o dessensibilizante comumente utilizado na clínica odontológica.

Um grande número de trabalhos anteriores investigou e comparou várias modalidades de tratamento para hipersensibilidade dentinária⁶ e até o momento não foram feitos estudos comparativos com o uso de medicação homeopática para alívio e regressão do desconforto da dor curta e aguda decorrente exposição dentinária. No entanto, novas pesquisas, abrangendo uma amostra maior proporcionaria mais dados.

5 CONCLUSÃO

O *Hypericum Perforatum 3DH* gel, quando comparado ao Oxagel[®], demonstrou ser igualmente eficaz no tratamento da Hipersensibilidade Dentinária.

Na análise inferencial dos gráficos em relação a tempo e grau de dor, o *Hypericum Perforatum 3DH* gel, apresentou melhor desempenho.

Mais estudos são recomendados para o conhecimento deste medicamento frente a hipersensibilidade dentinária.

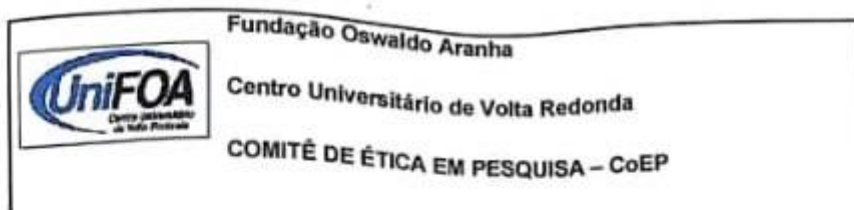
6 REFERÊNCIAS

- [1] Cartwright RB. Dentinal hypersensitivity: a narrative review. *Community Dental Health*. 2014; 31(1):15-20.
- [2] Shiau HJ. Dentin Hypersensitivity. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3):220-8.
- [3] Miglani S, Aggarwal V, Ahuja B. Dentin Hypersensitivity: Recent trends in management. *J Conserv Dent*. 2010;13(4):218-24.
- [4] Matias MNA, Leão JC, Filho PFM, Silva CHV. Dentin hypersensitivity: a review of literature. *Odontol Clin-Cient*. 2010;9(3):205-8.
- [5] Davari AR, Ataei E, Assarzadeh H. H. Dentin Hypersensitivity: Etiology, Diagnosis and Treatment; A Literature Review. *J Dent*. 2013;14(3):136-45.
- [6] Bal MV, Keskiner I, Sezer U, Açikel C, Saygun I. Comparison of Low Level Laser and Arginine-Calcium Carbonate Alone or Combination in the Treatment of Dentin Hypersensitivity: A Randomized Split-Mouth Clinical Study. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2015;33(4):200-5.
- [7] Gopinath NM, John J, Nagappan N, Prabhu S, Kumar S. Evaluation of Dentifrice Containing Nano-hydroxyapatite for Dentinal Hypersensitivity: A Randomized Controlled Trial. *J Int Saúde Oral*. 2015;7(8):118-22.
- [8] Okeson JP. Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão. 7ª ed. Elsevier, editor; 2013.
- [9] West NX, Lussi A, Seong J, Hellwing E. Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. *Clin Oral Invest*. 2013;17(1):9-19.
- [10] Kina I, Azevedo T, Pinheiro F, Moreira RF. Hipersensibilidade dentinária relacionada a lesões cervicais não cariosas. *Ciência Atual*. 2019;13(1):1-9.
- [11] Reyes OR, Cabrera LG, Nuñez AIB, Acosta AI. Fisiopatología del dolor bucodental: una visión actualizada del tema. *MEDISAN*. 2013;17(9):5080-6.
- [12] Silva SMA, Malacarne-Zanon J, Carvalho RM, Alves MC, Goes MF, Anido-Anido A, et al. Effects of Potassium Oxalate on Knoop Hardness of Etch-and-Rinse Adhesives. *Oper Dent*. 2012;37(4):356-62.
- [13] Vale IS, Bramante AS. Hipersensibilidade dentinária. *Rev. Bras. Odontol*. 2010;67(2):242-6.
- [14] Sharma D, Hong CX, Heipp OS. A novel potassium oxalate-containing tooth-desensitising mouthrinse: A comparative in vitro study. *J Dent. Bristol*. 2013;41(4):18-27.

- [15] Souza AMB. Avaliação clínica do uso do Oxalato de Potássio em restaurações de lesões cervicais não cariosas [dissertação]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2011.
- [16] Khuda-Bukhsh AR. Laboratory research in homeopathy: pro. Integr Cancer Ther. 2006;5(4):320-32.
- [17] Bellavite P, Magnani P, Marzotto M, Confotti A. Assays of homeopathic remedies in rodent behavioural and psychopathological models. Homeopathy. 2009;98(4):208-27.
- [18] Vijnovisky B. Tratado de Matéria Médica Homeopática. 1ª edição. Vol II, Mukunda editora – Rio de Janeiro. 1999. p. 789.
- [19] Voisin H. Manual de Matéria Médica para o Clínico. 2. ed. São Paulo: Andrei, 1984.
- [20] Argenta MB. Matéria médica homeopática sinais e sintomas odontológicos. 1ª ed. Tecmedd, editora. Ribeirão Preto (SP); 2005.
- [21] Campos LV. Efeito do extrato de *Hypericum Perforatum* administrado durante a gestação sobre as atividades antinociceptiva e anticonvulsivante em ratas (F1) adultas [tese]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2017.
- [22] Assiri K, Alyami Y, Uyanik JM, Romero-Reyes M. *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) as a possible therapeutic alternative for the management of trigeminal neuralgia (TN) – A case report. Complement Ther Med. 2017;30:36-9.
- [23] Galeotti N. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. J Ethnopharmacol. 2017;200:136-46.
- [24] Tejada Ne. Inducción de analgesia con medicamentos homeopáticos, una alternativa para las exodoncias. Rev Cubana Med Gen Integr. 2014;16(3):1-4.
- [25] Mohammadi R, Amini K, Charehsaz S. Homeopathic nerve regeneration: an experimental study in a rat sciatic nerve transection model. Homeopathy. 2012;101(3):141-6.
- [26] Lathoud. Matéria Médica Homeopática. Ed. Albatros, editor. Buenos Aires; 1998.
- [27] Vannier L, Poirier J. Matéria Médica Homeopática. México: Porrúa, 1979.
- [28] Assis JS, Rodrigues LKA, Fonteles CSR, Colares RCR, Souza AMB, Santiago SL. Dentin hypersensitivity after treatment with desensitizing agents: a randomized, double-blind, split-mouth clinical trial. Braz. Dent. J. 2011;22(2):157-61.
- [29] Aranha ACC, Pimenta LAF, Marchi GMM. Clinical evaluation of desensitizing treatments for cervical dentin hypersensitivity. Braz Oral Res. 2009;23(3):333-9.
- [30] Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, Carvalho LR, Barros GAM, Garcia JBS, et al. Pain: Current Aspects on Peripheral and Central Sensitization. Rev Bras Anesthesiol. 2007;57(1):94-105.

[31] Ashmawi HA, Freire GMG. Sensibilização periférica e central. Rev. Dor. 2016;17(1):31-4.

Anexo A: Parecer Comitê de Ética em Pesquisa - CoEP



PROCOLO 18/2004 - 27/08/04
 PROJETO: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O MEDICAMENTO *Hypericum Perforatum* 3DH E O OXAGEL NO TRATAMENTO DA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA.

COORDENADOR: Profa. Dra. Rosy de Oliveira Nardy

De acordo com os pareceres de 03 membros do Comitê de Ética e Pesquisa, e após análise crítica envolvendo os aspectos éticos, o projeto acima intitulado foi considerado **APROVADO** pelo CoEP. Vale ressaltar que, uma vez aprovado, o CoEP passa a ser co-responsável no que se refere aos aspectos éticos da pesquisa.


 Prof. Marcelo Genestra

Presidente do Comitê de Ética e Pesquisa/UniFOA

Fundação Oswaldo Aranha

Protocolo nº 521

Data 27 / 08 / 04

Assinatura: M. Genestra

Fundação Oswaldo Aranha RECEBI O ORIGINAL em <u>27 / 08 / 04</u> às <u>15:00</u> h <u>M. Genestra</u> Secretaria FGA

Anexo B: Norma da Revista Science Direct para Publicação do Artigo

NORMAS AOS AUTORES

Os artigos para publicação deverão ser encaminhados com exclusividade para a Revista Brasileira de Anestesiologia pelo site <http://ees.elsevier.com/bjan>. Não serão aceitos artigos já publicados em outros periódicos. São aceitos apenas artigos submetidos em inglês ou português; e os artigos aceitos serão publicados apenas na versão em inglês e na versão em português.

A Revista Brasileira de Anestesiologia classifica os artigos nas seguintes categorias:

- Artigos Científicos:** Novas informações de pesquisa clínica ou experimental.
- Revisões:** Artigos de síntese, de assuntos bem estabelecidos, com análise crítica das referências bibliográficas consultadas e conclusões, revisões sistemáticas.
- Informações Clínicas:** Relatos de casos clínicos, apresentação de novas técnicas, métodos e equipamentos.
- Artigos Diversos:** Aqueles que não se enquadram nas categorias anteriores, de interesse para a Anestesiologia.
- Artigos Especiais:** Revisões de assuntos de interesse da especialidade.
- Cartas ao Editor:** Críticas à matéria publicada, de maneira construtiva, objetiva e educativa. As discussões de assuntos específicos da Anestesiologia serão publicadas a critério do Editor.
- Editoriais.**

Aprovação para Publicação: Todos os artigos propostos à publicação serão previamente submetidos à apreciação de dois ou mais membros do Conselho Editorial ou outros Consultores Especializados no assunto. Quando aceitos, estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações que não alterem o estilo do autor. Eventuais modificações na forma, no estilo ou na interpretação só ocorrerão após consulta prévia. Quando recusados, os artigos serão devolvidos com a justificativa do Editor-Chefe.

OBS: O autor e os coautores devem enviar, no momento da submissão, o Termo de Cessão de Direitos Autorais à Sociedade Brasileira de Anestesiologia e à Elsevier Editora Ltda. Devem ser anexados à submissão os Termos, em formato PDF, para cada um dos autores do artigo.

O modelo a ser usado está disponível para download em: <http://ees.elsevier.com/bjan/>, no quadro lateral Author Information.

Correção Final: Os artigos para publicação serão encaminhados ao autor para as correções cabíveis e devolução no menor prazo possível. Se houver atraso na devolução da prova, o Editor-Chefe reserva-se o direito de publicar, independentemente da correção final.

A prova do artigo será enviada ao autor cujo endereço eletrônico foi indicado para correspondência, ficando o mesmo responsável pela apreciação final da matéria, estando os demais de acordo com a publicação da mesma.

Formas de Apresentação dos Trabalhos: Os manuscritos devem estar de acordo com as especificações apresentadas no quadro a seguir.

Tipo de manuscrito	Número de palavras	Referências
Artigos científicos	3000	25
Artigos de revisão	5000	50
Cartas ao editor	500	2
Relatos de caso/Informações clínicas	1500	5

Título: O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação. Quando necessário, pode ser usado um subtítulo.

Autor(es): O(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es) e seus títulos e filiações à Sociedade ou Instituições. Nomes de outros colaboradores podem ser citados no final, em agradecimentos. Indicar o local onde se realizou o estudo.

Resumo Estruturado: Para artigos científicos destacar: Justificativa e Objetivos, Método, Resultados e Conclusões. Para informações clínicas destacar: Justificativa e Objetivos, Relato do Caso e Conclusões. Para artigos de revisão destacar: Justificativa e Objetivos, Conteúdo e Conclusões.

Para todos os artigos, indicar os Unitermos para a classificação bibliográfica, segundo Greene NM - Key Words in Anesthesiology, 3rd Ed, New York, Elsevier ou mais recente. Ademais, os resumos devem ser compostos por, no máximo, 300 palavras.

Texto: Iniciar o texto, sem indicar o(s) autor(es) nem local onde foi realizado. Os artigos científicos devem apresentar os seguintes capítulos: Introdução, Método, Resultados, Discussão, Resumo e Referências.

Referências: O artigo deve conter apenas as referências consultadas, numeradas conforme a entrada no texto. As outras citações de autores já enumerados deverão indicar exclusivamente o numeral de referência. Evitar a citação do nome do autor em destaque. Não se recomenda a citação de trabalho não publicado ou apresentado em Eventos Médicos. Referências com mais de cinco anos, de livros texto e resumo de congressos, devem limitar-se às que são fundamentais. Incluir referências acessíveis aos leitores. Quando a citação for de artigo já aceito para publicação, incluir "em processo de publicação", indicando a revista e o ano. Comunicações pessoais não são aceitas. Utilize o seguinte modelo:

Revistas: Nome(s) do(s) autor(es), inicial(is) do(s) pré-nome(s) - título do trabalho. Título da revista (abreviado de acordo com o Index Medicus), ano da publicação; volume: número da primeira e última páginas.

Pereira E, Vieira ZEG - Visita pré-anestésica, responsabilidade intransferível do anestesiológista. Rev Bras Anesthesiol, 1977;27:337-353.

Livros: Nome(s) do(s) Editor(es), inicial(is) do(s) pré-nome(s) - título do livro (iniciais com letra maiúscula), volume e edição, cidade onde o livro foi editado, Editora, ano de publicação e número(s) da(s) página(s) da citação.

Rigatto M - Fisiopatologia da Circulação Pulmonar, 1ª Ed, São Paulo, Fundo Editorial Prociencx, 1973;53-55.

Capítulos: Nome(s) do(s) autor(es), inicial(is) do(s) pré-nome(s) - título do capítulo. em: nome(s) do(s) editor(es), inicial(is) do(s) pré-nome(s) - Título do livro (iniciais com letra maiúscula), volume e edição, cidade onde foi editado, Editora, ano da publicação e página(s) da citação.

Coelho A - Anatomia do Sistema Específico de Condução, em: Germiniani H - Diagnóstico e Terapêutica das Arritmias Cardíacas. São Paulo, Fundo Editorial Prociex, 1972;3-10.

Nota: Não se deve colocar pontuação nos nomes ou abreviaturas dos periódicos citados. Quando houver menos de três autores, cite-os todos e quando houver mais de três, cite somente os três primeiros, seguidos de "et al."

Ilustrações: Enumerar ilustrações de acordo com a ordem de entrada no texto. Enumerar figuras em algarismos arábicos. Enumerar quadros e tabelas em algarismos romanos. Indicar, no texto, o local preferencial de entrada de cada ilustração (Entra Figura x, por exemplo). Usar fotos em branco e preto. O mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração.

Uso de Recursos Digitais: Textos obrigatórios em formato DOC (Winword): *Manuscript*, *Title Page* (página com os dados completos do artigo e de seus autores), *Cover Letter* (carta de apresentação do artigo ao Editor), e *Author Agreement* (declaração de ineditismo e não submissão e/ou publicação duplicada); figuras em barras ou linhas XLS (padrão Excel); e fotos e figuras, com resolução mínima de 300 dpi, em formato JPG. Não inserir títulos e legendas nas ilustrações. Não inserir ilustrações no corpo do texto. Cada ilustração deve ter arquivo individual. O nome dos arquivos deve expressar o tipo e a numeração da ilustração (Figura 1, Tabela II, por exemplo). Títulos e legendas das ilustrações, devidamente numerados, devem estar no arquivo de texto. Cópias ou reproduções de outras publicações serão permitidas apenas mediante a anexação de autorização expressa da Editora ou do Autor do artigo de origem.

Abreviaturas: As abreviaturas não são recomendáveis, exceto as reconhecidas pelo Sistema Internacional de Pesos e Medidas, ou aquelas consignadas e consagradas nas publicações médicas. Quando as abreviaturas forem em grande número e relevantes utilizar suas definições (Glossário), em nota à parte.

Abreviaturas de termos consagrados pela Medicina deverão seguir as normas internacionais tradicionalmente em uso, de acordo com as abreviaturas padrões aprovadas pelo documento de Montreal, publicado no *British Medical Journal*, 1979;1:532-535.

Nomes de Fármacos: Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®).

Considerações Éticas e Legais: de acordo com Exigências para Manuscritos Submetidos a Revistas da área Biomédica (Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas - Fevereiro de 2006).

Conflito de Interesses

O conflito de interesses existe quando um autor (ou a instituição do autor), revisor, ou editor tem relações de financiamento ou pessoais que influenciem de forma negativa (viés) suas ações. Essas relações variam desde com potencial mínimo até de grande potencial de influência sobre o julgamento, e nem todas representam conflito de interesses verdadeiro. O potencial para conflito de interesses pode existir se um indivíduo acredita ou não que suas relações afetam ou podem influenciar negativamente a credibilidade da revista, dos autores, ou da própria ciência. Entretanto conflitos podem ocorrer por outras razões, como relações pessoais, competição acadêmica e intelectual. Com isso, torna-se obrigatório o *Author Agreement* assinado por todos os autores.

Consentimento Livre e Esclarecido

Os pacientes têm direito à privacidade que não deve ser infringida sem consentimento livre e esclarecido. A identificação de informação, incluindo iniciais dos nomes dos pacientes, número de registro do hospital, não deve ser publicada através de descrições no texto, fotografias ou qualquer outra modalidade, a menos que ela seja essencial para os propósitos científicos e o paciente (ou responsável) forneça consentimento por escrito para publicação. O consentimento livre e esclarecido para esta finalidade exige que o paciente veja o manuscrito que será publicado. Os autores devem identificar indivíduos que deram assistência na elaboração do texto e declarar a origem dos fundos para essa assistência.

Detalhes que facilitem a identificação devem ser omitidos se não forem essenciais. O anonimato completo é difícil de ser atingido, entretanto consentimento livre e esclarecido deve ser obtido se existir qualquer dúvida. Por exemplo, mascarar a região dos olhos em fotografia de pacientes é uma proteção inadequada para o anonimato. Se características de identificação forem alteradas para garantir o anonimato, os autores devem garantir que essas alterações não provocarão distorção do significado científico.

Quando o consentimento livre e esclarecido for obtido esta informação deve constar da publicação.

Ética

Quando estudos em humanos são publicados, os autores devem indicar se os procedimentos obedeceram aos padrões éticos do comitê de pesquisa em humanos (institucional ou nacional) e a Declaração de Helsinki de 1975, revista em 2000. Se existirem dúvidas quanto à condução de acordo com os padrões da Declaração de Helsinki, os autores devem explicar o racional para o procedimento e demonstrar que a comissão institucional responsável aprovou explicitamente os aspectos duvidosos do estudo. Quando a publicação for relativa à pesquisa com animais os autores devem indicar se foram obedecidas as normas de cuidados institucionais ou nacionais e o uso de animais de laboratório foi seguido.

Registro de Ensaio Clínico

Ensaio clínico deverão ser registrados de acordo com orientação da OMS no endereço www.who.int/ictrp/en/. A OMS considera ensaios clínicos inclusive ensaios preliminares (fase I), qualquer estudo que recrute prospectivamente sujeitos de pesquisa para serem submetidos a intervenções relacionadas à saúde (fármacos, procedimentos cirúrgicos, aparelhos, terapias comportamentais, dietas, modificações nos cuidados de saúde) com finalidade de avaliar os efeitos sobre desfechos clínicos (qualquer variável biomédica ou relacionada com a saúde, inclusive medidas farmacocinéticas e efeitos adversos).

A revista tem o direito de não publicar estudos clínicos que não estejam de acordo com estes e outros padrões éticos determinados por diretrizes internacionais.