MATHEUS FURTADO DE CARVALHO

Eficácia analgésica da associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg do paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados

São Paulo

2015

MATHEUS FURTADO DE CARVALHO

Eficácia analgésica da associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg do paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obter o título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.

Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilofaciais

Orientadora: Profa. Dra. Maria da Graça Naclério-Homem

São Paulo

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Carvalho, Matheus Furtado de.

Eficácia analgésica da associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg do paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados / Matheus Furtado de Carvalho ; orientador Maria da Graça Naclério-Homem. -- São Paulo, 2015.

84 p. : fig., tab.; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilofaciais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original.

1. Dor. 2. Codeína – Efeitos adversos. 3. Paracetamol. 4. Extração dentária. 5. Terceiro molar. I. Naclério-Homem, Maria da Graça. II. Título.

Carvalho MF. Eficácia analgésica da associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg do paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas.

São Paulo, ____/____/2015

Banca Examinadora

Profa. Dra. _____

Instituição _____ Julgamento: _____

Profa. Dra. _____

Instituição _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Julgamento: _____

À Paula Afonso Rodrigues de Carvalho, minha esposa, com muito amor e gratidão, por compreender minha ausência nos últimos anos, dedicados à minha qualificação profissional, em busca da realização de um grande sonho. Você tem contribuído muito para que eu me torne uma pessoa mais feliz e equilibrada. Te amo!

Aos meus pais, Marcos Paulo e Josefina Maria, que estiveram sempre ao meu lado, enfatizando a importância do estudo e tornando essa caminhada mais prazerosa, transformando o meu sonho em seus próprios sonhos. Devo a honra dessa conquista a vocês!

Aos pacientes, que confiam em meu trabalho e que continuam me proporcionando novas realizações profissionais e amadurecimento pessoal. Prometo continuar sempre dando o meu melhor na tentativa de solucionar suas angústias e sofrimentos!

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela saúde e proteção durante todos os momentos de minha vida, dando-me força e sabedoria, demonstrando que as dificuldades são grandes oportunidades para uma evolução pessoal.

À Profa. Dra. Maria da Graça Naclério-Homem, que me recebeu de braços abertos, permitindo resgatar um sonho que se encontrava um pouco distante. Neste momento especial, com certeza, me sinto mais forte e mais maduro para enfrentar as novas dificuldades que certamente virão pela frente. Obrigado pela amizade, pelas oportunidades e por todo o conhecimento adquirido. A senhora é um grande exemplo e serei sempre grato a você professora!

Aos demais professores membros da banca de qualificação e de defesa, Profa. Dra. Maria Cristina Zindel Deboni, Prof. Dr. João Gualberto de Cerqueira Luz, Profa. Dra. Andréia Aparecida Traina, Prof. Dr. Marcelo Minharro Cecchetti, Prof. Dr. Ophir Ribeiro Júnior, Prof. Dr. Fernando Melhem Elias, Prof. Dr. Marcio Bruno Figueiredo Amaral, Prof. Dr. Eduardo Stehling Urbano e Prof. Dr. Peter Reher, que me ajudaram na conclusão deste trabalho. Sinto-me honrado de ter uma banca tão competente!

Ao Prof. Dr. Peter Reher, amigo e exemplo de profissional, que junto a Universidade de Griffith e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, me proporcionou muito mais que a oportunidade de conhecer como é a Odontologia de um país de primeiro mundo, permitindo a reflexão sobre o que podemos fazer para contribuir para o desenvolvimento da Odontologia no Brasil.

À Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo e as Prefeituras Municipais de Leopoldina e de Além Paraíba, por me fornecerem a estrutura necessária à realização da tese.

Aos colegas Natacha Kalline e Cláudia Salgado, pelo auxílio na execução das cirurgias; e às funcionárias Marisander Pires e Tania Elizabeth, pela ajuda na execução da pesquisa.

Ao meu irmão Rodrigo Furtado de Carvalho, por compartilhar as experiências dessa longa caminhada profissional e acima de tudo, pela amizade existente entre nós. Saiba que nesse período, seu sucesso acadêmico foi um grande exemplo para que eu não desanimasse no meio do caminho. Estamos juntos!

A minha irmã Renata Furtado de Carvalho pela amizade, carinho e respeito. Você é o meu maior exemplo de como saber aproveitar a vida. Estarei sempre ao seu lado. Continue seguindo em frente pela busca de seus objetivos!

À equipe de pós-graduandos e em especial aos colegas do doutorado, Marcello Roberto Manzi e Rubens Camino Junior, pelo convívio e troca de experiências durante esses últimos três anos. Boa sorte a vocês e muito sucesso!

Ao bioestatístico do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Rogério Prado, pela ajuda na análise e interpretação estatística.

Ao secretário do curso de pós-graduação, Edson Henrique Vicente, que me informou das obrigações como aluno, entregas de relatório e demais procedimentos necessários no transcorrer do curso.

Ao tradutor Fernando Pires Buosi pela tradução e correção da língua inglesa.

Ao Serviço de Biblioteca da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pela diagramação e revisão das regras de confecção da tese.

**"Escolha um trabalho que você ame
e não terás que trabalhar um
único dia em sua vida."**

(Confúcio)

RESUMO

Carvalho MF. Eficácia analgésica da associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg do paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, 2015. Versão Original.

Avaliar a eficácia analgésica da associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg do paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados. Foi realizado um estudo clínico bilateral com uma amostra de 47 pacientes. Em um dos lados, todos os pacientes receberam a dosagem de 30mg do fosfato de codeína em associação com 500mg do paracetamol após exodontia (grupo teste). Para a exodontia contralateral, foi disponibilizado outro frasco contendo cápsulas idênticas, porém com a dosagem de 500mg de paracetamol (grupo controle). 100% dos pacientes do grupo teste não necessitaram utilizar a medicação resgate e não consumiram doses adicionais da medicação após as cirurgias. No grupo controle, 44,7% dos participantes relataram o uso do medicamento resgate. O consumo total de comprimidos no grupo teste foi, em média, inferior quando comparados ao lado contralateral. 80,8% dos pacientes relataram maior conforto, quanto ao critério da dor, no lado em que foi utilizado a dosagem de 30mg de fosfato de codeína associado a 500mg de paracetamol. Os efeitos colaterais estiveram mais presentes no grupo teste, sendo mais comum o relato de sonolência (34%) e tontura (31,9%), não havendo relato de abandono desta medicação por nenhum dos pacientes. Concluímos que a dosagem de 30mg do fosfato de codeína associada a 500mg de paracetamol apresentou resultados favoráveis no controle da dor e uma baixa incidência de efeitos colaterais.

Palavras-chaves: Dor. Codeína. Terceiro molar.

ABSTRACT

Carvalho MF. Analgesic efficacy of codeine phosphate 30mg association with paracetamol 500mg after extraction of impacted lower third molars [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, 2015. Versão original.

To assess the analgesic efficacy of regular dosage of codeine phosphate 30mg association with paracetamol 500mg after extraction of impacted lower third molars. We performed a bilateral clinical study analyzing a sample of 47 patients. All patients received a 30mg codeine phosphate dosage in combination with paracetamol 500mg after extraction (test group). For the contralateral tooth extraction, we had another bottle available containing identical capsules, with a 500mg paracetamol dosage (control group). 100% of the test group patients did not need to use rescue medication and did not consume additional doses of medication after surgeries. In the control group, 44.7% reported the use of rescue medication. Total consumption of pills in the test group was on average lower than the contralateral side. 80.8% of patients reported greater comfort, as the criterion of pain in the side that was used 30mg codeine phosphate dosage associated with paracetamol 500mg. The adverse effects were more present in the test group, with sleepiness being more common (34%) and dizziness (31.9%), without any patient medication abandonment. We conclude that the 30mg codeine phosphate dosage associated with paracetamol 500mg showed favorable results in controlling pain associated with a low incidence of side effects.

Keywords: Pain. Codeine. Molar third.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 -	Escada analgésica da Organização Mundial da Saúde.....	21
Figura 2.2 -	Ação analgésica dos opióides no sistema nervoso central.....	23
Figura 4.1 -	Frascos contendo os medicamentos manipulados.....	31
Figura 5.1 -	Fluxograma.....	36
Gráfico 5.1 -	Perfis médios da EVA de dor e respectivos erros padrões entre os lados, nos pacientes do GRUPO RESGATE.....	41
Gráfico 5.2 -	Perfis médios da EVA de dor e respectivos erros padrões entre os lados, nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 -	Descrição das características pessoais dos 47 pacientes.....	34
Tabela 5.2 -	Grau de impacção dentária e o grau de dificuldade cirúrgica nos pacientes do Grupo RESGATE.....	37
Tabela 5.3 -	Grau de impacção dentária e o grau de dificuldade cirúrgica dos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE.....	37
Tabela 5.4 -	Intercorrência, complicação e tempo de cirurgia nos pacientes do GRUPO RESGATE e do GRUPO NÃO-RESGATE.....	38
Tabela 5.5 -	Descrição do número de comprimidos adicionais e do total de comprimidos nos pacientes do GRUPO RESGATE.....	39
Tabela 5.6 -	Descrição do número de comprimidos adicionais e do total de comprimidos nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE.....	39
Tabela 5.7 -	Descrição da EVA de dor entre os lados, momentos de avaliação e ordem de utilização dos tratamentos, nos pacientes do GRUPO RESGATE.....	40
Tabela 5.8 -	Resultado das comparações múltiplas da EVA de dor entre os momentos de avaliação dos pacientes do GRUPO RESGATE..	42
Tabela 5.9 -	Descrição da EVA de dor segundo grupos, momentos de avaliação e ordem de utilização dos tratamentos, nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE.....	43
Tabela 5.10 -	Resultado das comparações múltiplas da EVA de dor entre os momentos de avaliação, dos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE	45

Tabela 5.11 -	Descrição dos sintomas dos pacientes do GRUPO RESGATE segundo grupos durante o seguimento todo e resultado das comparações entre grupos e ordem de utilização dos tratamentos.....	46
Tabela 5.12 -	Descrição dos principais sintomas ao longo dos momentos de avaliação segundo os lados, nos pacientes do GRUPO RESGATE.....	47
Tabela 5.13 -	Descrição dos sintomas dos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE segundo grupos durante o seguimento todo e resultado das comparações entre grupos e ordem de utilização dos tratamentos.....	48
Tabela 5.14 -	Descrição dos principais sintomas ao longo dos momentos de avaliação segundo os lados, nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE.....	49
Tabela 5.15 -	Satisfação dos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE sobre a cirurgia segundo grupos e resultado do teste comparativo.....	50
Tabela 5.16 -	Satisfação dos pacientes do GRUPO RESGATE sobre a cirurgia segundo grupos e resultado do teste comparativo.....	50

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

CEO	Centro de Especialidades Odontológicas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DNA	ácido dextrorribonucleico
DP	desvio padrão
EVA	Escala Visual Analógica
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
h	hora
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
IC	intervalo de confiança
Kg	quilograma
máx.	máximo
mg	miligrama
mín.	mínimo
min.	minuto
ml	mililitro
mm	milímetro
OMS	Organização Mundial de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
®	marca registrada
N	tamanho da amostra
P	nível de significância estatística

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Controle adequado da dor.....	18
2.2 Opióides	22
2.3 Analgesia multimodal associando a codeína e o paracetamol	24
3 PROPOSIÇÃO	27
4 MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1 Seleção da amostra	28
4.2 Randomização	30
4.3 Desenho do estudo	30
4.4 Análise estatística	32
5 RESULTADOS.....	34
6 DISCUSSÃO	51
7 CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS.....	60
APÊNDICES	67
ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO

A exodontia de terceiros molares inferiores impactados é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados pelos cirurgiões buco-maxilofaciais, e cada vez mais presente no dia a dia dos clínicos gerais. No entanto, nota-se que grande parte destes profissionais não está devidamente qualificada para o tratamento adequado das complicações decorrentes desta cirurgia. Dentre essas complicações, destaca-se o controle inadequado da dor. Tal situação pode ser comprovada pelo fato das exodontias dos terceiros molares ainda estarem associadas à sentimentos de ansiedade e medo por grande parte dos pacientes (Sirin et al., 2012).

A dor é conceituada como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada com um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tal dano”. É, portanto, um fenômeno de origem subjetiva, podendo ser influenciada por fatores biológicos, psicológicos, sociais e culturais; em que o paciente é o principal responsável por identificar quando e onde ela ocorre, determinando assim sua intensidade e padrão (Associação Internacional para o Estudo da Dor, 2012).

A complexidade do conceito da dor revela tratar-se de uma variável de difícil mensuração e ao mesmo tempo de grande importância para o bem estar do paciente. Inúmeras pesquisas estão sendo realizadas em busca de medicamentos que sejam mais eficazes nos tratamentos dos diversos tipos de dor. Dentre os fármacos que apresentam essa indicação, destaca-se a classe dos analgésicos. Atualmente, há uma grande discussão em torno da analgesia multimodal, ou seja, uma associação de dois ou mais medicamentos que atuam em diferentes mecanismos no controle da dor. O objetivo é proporcionar não só uma analgesia de melhor qualidade, mas também minimizar os efeitos adversos devido a utilização de menores doses individuais de cada medicamento (Rosero; Joshi, 2014).

Dentre os medicamentos que apresentam características multimodais, destacamos a associação do fosfato de codeína ao paracetamol. Esse fármaco agrega uma substância química de ação central (codeína) com outra substância de ação predominantemente periférica (paracetamol), sendo um dos principais analgésicos indicados para o controle da dor moderada (Mattia; Coluzzi, 2015).

Na contramão da evolução químico-farmacêutica, nota-se uma falta de conhecimento de grande parte dos cirurgiões-dentistas em relação ao uso dos opióides. Alguns profissionais acreditam que os opióides fracos, a exemplo da codeína, possam causar efeitos colaterais de mesma intensidade que os opióides mais potentes, muito utilizados no combate à dor crônica, como é o caso da morfina. Do outro lado, existem também os cirurgiões-dentistas que desconhecem os efeitos colaterais advindos do uso desta medicação e não se preocupam com as consequências do seu uso abusivo (Denisco et al., 2011).

Alguns estudos já compararam a eficácia analgésica da codeína associada ao paracetamol com outros fármacos após exodontias de terceiros molares impactados (Jung et al., 2004; Chang et al., 2005; Daniels et al., 2011; Gatoulis et al., 2012; Brown et al., 2013). No entanto, é importante analisar a eficácia analgésica dessas substâncias quando se encontram associadas, e também a intensidade dos efeitos colaterais, em busca de doses e dosagens que estejam de acordo com as necessidades do paciente.

Até então, não foi encontrado um estudo em que o paciente seja seu próprio controle, e que fosse avaliado a eficácia analgésica e os efeitos colaterais da dosagem de 30 miligramas (mg) do fosfato de codeína associada a 500mg de paracetamol após a exodontia de terceiros molares inferiores impactados, sendo este o objetivo do nosso estudo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Controle adequado da dor

Como já foi dito anteriormente, a dor é um fenômeno de origem subjetiva, podendo ser influenciada por uma variedade de fatores intrínsecos e extrínsecos. Sendo assim, sua natureza pluridimensional significa que o uso de medicamentos pode ser apenas uma parte da estratégia multiprofissional. Neste contexto, destaca-se que a avaliação minuciosa da dor irá atuar como uma linha de base para o julgamento de intervenções subsequentes. Durante a anamnese deverão coletados os dados sobre o estado de saúde geral que irão servir de orientação para a correta realização do exame físico, facilitando a identificação dos sinais e sintomas em busca do tratamento mais eficaz (Heir, 2013).

Mesmo sendo considerada como uma das principais queixas dos pacientes em tratamento dentário, a dor parece não ser um tema amplamente abordado no currículo acadêmico do aluno de Odontologia (Ivanoff; Hottel, 2013). Carvalho et al. (2010) identificaram que uma parcela significativa dos alunos de graduação classificou seu nível de conhecimento em farmacologia como insuficiente para o exercício profissional. Tal condição contribui para o fato dos cirurgiões-dentistas apresentarem uma deficiência no diagnóstico e tratamento da dor, limitando-se na maioria das vezes, ao uso de um ou dois medicamentos, na tentativa de combater os mais variados tipos e intensidades de dor.

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (2012), do ponto de vista temporal, a dor é classificada como dor crônica ou dor aguda. A dor crônica consiste em uma dor persistente ou recorrente, que perdura por meses e/ou que persiste após a cura da lesão que lhe deu origem. A dor aguda está presente por um período limitado de tempo, que pode variar de minutos até semanas. Está associada a uma lesão local e geralmente desaparece tão logo o fator etiológico seja eliminado.

De modo geral, na dor aguda, há redução gradual da intensidade da dor, em decorrência da resolução do processo inflamatório e cicatrização da área lesada. No entanto, especula-se que a dor aguda persistente possa alterar a plasticidade do

sistema nervoso, transformando, portanto, em uma dor do tipo crônica. Este fato tem sido considerado de grande importância para o adequado controle da dor ainda na fase aguda (Voscopoulos; Lema, 2010).

Do ponto de vista fisiopatológico, a dor pode ser classificada em dor nociceptiva, dor inflamatória, dor neuropática e dor funcional. A dor nociceptiva ocorre quando há o reconhecimento de um estímulo nocivo por um sistema sensorial especializado de alto limiar, com grande importância para a sobrevivência do organismo. A dor neuropática resulta de lesões anatômicas do sistema nervoso, tendo como característica principal a dor em queimação ou “ferroada”, podendo resultar de danos ao sistema nervoso central ou periférico. Já a dor funcional encontra-se associada ao funcionamento anormal de um sistema nervoso anatomicamente íntegro (Xu; Yaksh, 2011).

Por fim, entende-se que a dor relacionada às exodontias dos terceiros molares é classificada do ponto de vista temporal em uma dor aguda e do ponto de vista fisiopatológico, em uma dor do tipo inflamatória, ou seja, aquela que ocorre em resposta ao trauma cirúrgico e à inflamação, sendo descrita como uma dor bem localizada, contínua e crescente sob pressão local.

Após o diagnóstico e classificação correta da dor, dá-se início ao processo de análise de sua intensidade. Esta fase torna possível o melhor acompanhamento e avaliação dos mecanismos de ação das diferentes drogas, determinando se o medicamento prescrito é eficaz, ou mesmo, por quanto tempo ele deverá ser prescrito (Au et al., 2015).

Os agentes analgésicos podem ser classificados em: antagonista, bloqueando receptores por inibição competitiva; agonista, estimulando parcial ou totalmente a função dos receptores; e em antagonista-agonista, produzindo ambos os efeitos dependendo do receptor ao qual se liga, ou seja, quando se liga a um receptor de endorfinas age como agonista, e quando se liga a um receptor de substâncias algigênicas, antagoniza para promover a analgesia esperada (Brunton et al., 2011).

Já se sabe que a resposta à dor envolve mecanismos centrais e periféricos com participação de diversos neurotransmissores e receptores, sendo difícil o controle adequado da dor utilizando-se apenas um agente farmacológico. Por isso, recomenda-se atualmente a analgesia multimodal, que consiste na combinação de analgésicos e, às vezes, adjuvantes, objetivando bloquear a geração, transmissão e

interpretação do estímulo doloroso por meio de doses menores e com o mínimo de efeito colateral (Rosero; Joshi, 2014).

As drogas mais utilizadas na analgesia multimodal para o controle da dor pós-operatória em exodontias de terceiros molares inferiores impactados são os analgésicos de ação periférica (não opióides) e os analgésicos de ação central (opióides). Os analgésicos não opióides são indicados para o tratamento da dor leve a moderada, enquanto que os opióides são indicados para o tratamento da dor moderada a intensa (Moore et al., 2011; Bailey et al., 2013).

Os analgésicos não opióides podem ser classificados com base nas suas características químicas em: ácidos (ácido acetilsalicílico, diclofenaco, cetorolaco, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, piroxicam, tenoxicam, meloxicam, celecoxib, parecoxib e rofecoxib) e não ácidos (paracetamol, metamizol). O metamizol sódico, também conhecido como dipirona sódica apresenta boa atividade analgésica e antipirética. Suas reações adversas e contra-indicações estão relacionadas à hipersensibilidade e à algumas discrasias como leucopenia e trombocitopenia. O paracetamol apresenta efeitos adversos mínimos, limitando-se aos casos onde há superdosagem, sendo a hepatotoxicidade a manifestação mais grave (Pogatzki-Zahn et al., 2014).

Por outro lado, destaca-se que o grupo dos opióides tem como grande desvantagem a presença de efeitos colaterais, podendo coexistir relatos de abuso e dependência química da medicação, sendo este um dos principais motivos do receio de grande parte dos profissionais ao prescrever estes medicamentos. No entanto, é válido ressaltar que essas complicações são mais comuns em pacientes que fazem uso prolongado das medicações para tratamento de dores crônicas e severas, comuns em pacientes oncológicos e no tratamento de doenças crônicas (Moore; McQuay, 2005).

A escada analgésica da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi criada em 1986 e atualizada em 1997, tendo como objetivo principal a orientação dos profissionais para o controle da dor em pacientes oncológicos, sendo considerada uma boa referência para o uso racional dos opióides. Ela sugere a organização e padronização do tratamento analgésico baseado em uma escada de três degraus. Como pode ser visto na Figura 2.1, o segundo degrau sugere o uso de opióides fracos, que podem ser associados aos analgésicos simples ou anti-inflamatórios do primeiro degrau para o tratamento de dores moderadas. A escada indica as classes

de medicamentos e não os fármacos específicos, proporcionando ao profissional flexibilidade e possibilidade de adaptação de acordo com as particularidades de seu paciente (WHO, 1996).

Figura 2.1 – Escada analgésica da OMS

A escada analgésica da OMS adota ainda, alguns princípios para dores agudas, como por exemplo, usar a escada de forma descendente, ou seja, usar o terceiro ou segundo degrau após cirurgias/procedimentos dolorosos, associados a técnicas de analgesia ou anestesia regional em princípios de analgesia multimodal. Recomendam também que os analgésicos devem ser administrados de preferência pela via oral a fim de evitar maiores efeitos colaterais (WHO, 1996).

A OMS defende que as doses devem ser prescritas em intervalos regulares de tempo e a dose subsequente precisa ser administrada antes do término do efeito da dose anterior, evitando-se assim a instalação do regime de prescrição “se necessário”. Acrescenta-se que toda substância entorpecentes da lista A2 (como é o caso da codeína), misturadas a um ou mais componentes, em que a quantidade de entorpecentes não exceda 100 miligramas por unidade posológica, e em que a concentração não ultrapasse a 2,5% nas preparações de formas indivisíveis ficam sujeitas a prescrição da Receita de Controle Especial, em 2 vias, só podendo ser vendido com retenção da receita (Brasil, 1999). Tal exigência demonstra a preocupação e importância do uso não abusivo desta medicação.

2.2 Opióides

O termo opióide é utilizado para denominar um grupo de drogas com propriedades semelhantes ao ópio. O uso do ópio e de seus derivados é conhecido há mais de cinco mil anos quando sua extração era feita pelo látex, retirado através de pequenas escarificações nas flores ainda verdes da papoula (*Papaver somniferum*), conhecida também como “planta da alegria”. No início do século XVI, o ópio foi reintroduzido na literatura médica europeia por Paracelsus na forma de um láudano: um composto de ópio, sucos cítricos e quintessência de ouro, indicado para o tratamento da dor. Com os avanços de técnicas biomoleculares e o consequente descobrimento dos receptores opióides, houve uma maior compreensão de seus efeitos e consequentemente, a possibilidade da síntese de novos derivados, exercendo um grande impacto sobre a população devido à possibilidade de tratar a dor de uma forma sem precedentes (Brownstein, 1993).

Opióides e opiáceos são, muitas vezes, interpretados erroneamente como sendo sinônimos. Segundo Brunton et al. (2011), denominam-se opiáceos todas as substâncias de origem natural, presentes no ópio da papoula, enquanto que, os opióides seriam todas as moléculas, naturais ou sintéticas, que tenham ação em seus receptores específicos.

Os opióides podem ser classificados em opióides fracos ou opióides potentes. Os opióides fracos apresentam efeito teto, ou seja, acima de determinada dose não há mais efeito analgésico, e só aumentam os efeitos colaterais, como é o caso da codeína. São indicados quando o controle da dor com analgésicos comuns é insuficiente. Os opióides fortes não têm dose teto, isto é, não têm dose máxima. O limite da dose é o aparecimento de efeitos adversos excessivos e intoleráveis, sendo a dose mínima limitada pela dor. O exemplo mais conhecido desse tipo de opióide é a morfina (WHO, 1996).

Quanto à atividade no receptor, os opióides podem ser subdivididos em agonistas puro, agonistas parciais, agonistas antagonistas e antagonistas puros. Os agonistas puros, como é o caso da codeína, apresentam alta afinidade com os receptores opióides e elevada atividade intrínseca em nível celular. Os agonistas parciais, ao ligarem-se aos receptores opióides, produzem efeito submáximo quando

comparados aos agonistas puros. Já os antagonistas possuem afinidade com os receptores, porém nenhuma atividade intrínseca (Brunton et al., 2011).

O receptor é um conceito fundamental em farmacologia moderna. Trata-se de uma macromolécula específica no tecido alvo, tipicamente uma proteína que se liga à droga, resultando desta ligação sua atividade biológica. Os receptores opióides são ligados às proteínas G inibitórias. A ativação dessa proteína desencadeia uma cascata de eventos: fechamento de canais de cálcio, redução na produção de monofosfato de adenosina cíclico e estímulo ao efluxo de potássio resultando em hiperpolarização celular. Assim, o efeito final é a redução da excitabilidade neuronal, resultando em redução da neurotransmissão de impulsos nociceptivos (Raffa, 2001).

Os opióides ligam-se aos receptores tanto no sistema nervoso central como em outros tecidos. A figura 2.2 ilustra a ação analgésica dos opióides em sítios espinais e supra-espinais, inibindo a transmissão ascendente dos estímulos nociceptivos, provenientes do corno dorsal da medula espinhal, e ativando as vias de modulação da dor, que descendem do mesencéfalo pelo bulbo ventromedial rostral e chegam ao corno dorsal da medula espinhal.

Fonte: Adaptado pelo autor. Kehlet and Dahl, 1993.

Figura 2.2 – Ação analgésica dos opióides no sistema nervoso central

Os efeitos dos opióides no sistema nervoso central são diversos e não completamente conhecidos. No tratamento crônico de pacientes oncológicos, acredita-se que possam interferir na aquisição, processamento, armazenamento e recuperação da informação (Lawlor, 2002). O principal dilema da equipe médica em relação ao uso desta medicação em dores crônicas é com a síndrome da dependência dos opióides (Keller et al., 2012).

O Brasil já esteve no posto de país que consome pouco opióide. Entretanto, a partir do momento em que houve um melhor entendimento do que é a dor aguda e a dor crônica, observou-se uma mudança nesse cenário. Além disso, desde que a OMS instituiu regras para o controle da dor e estabeleceu a necessidade de incluir sua avaliação como quinto sinal vital para a acreditação hospitalar, houve uma maior divulgação deste medicamento entre os profissionais, sendo atualmente, muito utilizados nos centros de referência em Oncologia (Kurita et al., 2015).

Desde então, ficou esclarecido que os opióides são o padrão-ouro no tratamento da dor moderada a intensa e, quando bem indicados, com seu emprego monitorado, podem ser prescritos com segurança. No futuro, maiores avanços nas técnicas de biologia molecular e isolamento de DNA complementar possibilitará, provavelmente, novos conhecimentos e uma melhor compreensão e identificação dos receptores opióides, incluindo também informações sobre suas ações (Martins et al., 2012).

2.3 Analgesia multimodal associando a codeína e o paracetamol

Como já foi dito anteriormente, a seleção de uma associação de medicamentos, ao contrário de uma preparação simples de analgésico deve ser fundamentada em vantagens terapêuticas. Contudo, uma analgesia maior poderá ser obtida sem aumentar significativamente a toxicidade das formulações (Rosero; Joshi, 2014).

Quando essas associações são utilizadas, destaca-se que o efeito farmacológico é puramente aditivo, não existindo, até o momento, comprovações de sinergismo. O efeito aditivo ocorre quando um fármaco A aplicado juntamente com o fármaco B tem ação igual à soma das ações das mesmas doses dos fármacos A e

B, quando administrados separadamente. O efeito sinérgico ocorre quando o fármaco A aplicado juntamente com o fármaco B tem ação maior que a soma das ações das mesmas doses dos fármacos A e B quando administrados separadamente. Outro conceito errôneo é de que o componente de ação central na associação é o principal contribuinte para a eficácia geral da formulação. Estudos clínicos mostram que o componente de ação periférica contribui igualmente ou com maior frequência para a eficácia geral da associação, inclusive em dores de origem dentária (Mehlish, 2002; Phero; Becker, 2002).

A codeína, nos medicamentos em geral, se apresenta como um sal – também conhecido como fosfato de codeína. É um alcalóide do ópio que se diferencia da morfina somente pela presença de um grupo metil acima do grupo hidróxi do átomo de carbono 3 do grupo benzil. Esse grupo metil possui uma vantagem em relação à morfina, ele diminui o efeito de primeira passagem e aumenta assim a biodisponibilidade pela via oral.

Estudos realizados no passado concluíram que um quarto do peso do pó de ópio é constituído por pelo menos 25 alcalóides; e que a morfina, protótipo desse grupo, representa 10% dos alcaloides, enquanto que a codeína representa apenas 0,5% dos alcaloides (Brunton et al., 2011). A codeína é menos potente que a morfina, pois apenas cerca de 10% da codeína são convertidos em morfina no fígado por uma enzima chamada citocromo P450 2D6. Teoricamente, uma dose de 200mg de codeína oral equivale a uma dose de 30mg de morfina oral (Rossi, 2004).

Dentre os fármacos de ação central, o fosfato de codeína é um dos medicamentos mais utilizados em associações analgésicas. Pode ser facilmente encontrado na apresentação de comprimido na dosagem de 7,5mg ou de 30mg associado a 500mg de paracetamol, sendo indicado para o tratamento de dores leve a moderada. Também pode ser encontrado na dosagem de 60mg associado a outros analgésicos, sendo esta dosagem indicada para o tratamento de dores severas, tendo uma eficácia analgésica próxima ao da morfina. Para Phero e Becker (2002), a maioria dos quadros de dor em Odontologia pode ser aliviada com 500 a 600mg do componente de ação periférica associados a 30 ou 60mg de codeína.

Mutlu et al. (2013) aplicaram um questionário a 384 cirurgiões maxilofaciais em busca de informações sobre os hábitos de prescrição de narcóticos em exodontias de terceiros molares. Apenas dois cirurgiões relataram não prescrever opióides para seus pacientes. A oxicodona de 5mg foi o medicamento mais prescrito

e a média de comprimidos prescritos foi de 20 comprimidos durante todo o pós-operatório. A oxicodona apresenta ação semelhante à morfina, e consequentemente, uma potência superior à codeína, estando indicada para o tratamento de dores moderadas a severa. Vício, dependência física e tolerância poderão desenvolver-se com o uso prolongado desta medicação, sendo estas suas principais desvantagens (Desjardins et al., 2007).

A codeína em comprimidos é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo captada preferencialmente por órgãos parenquimatosos como o fígado, o baço e o rim. Sua concentração plasmática não está correlacionada com a concentração no cérebro ou com o alívio da dor. Contudo, a codeína não se liga às proteínas plasmáticas e não se acumula nos tecidos do corpo. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 2,9h. A eliminação ocorre principalmente pelos rins e aproximadamente 90% da dose oral é excretada em um período de 24h após a administração. Em doses terapêuticas, o efeito analgésico alcança o pico em 2h e persiste por entre 4 a 6h (Tylex®, 2012).

O paracetamol tem sido o analgésico de ação periférica de escolha para o alívio da dor leve em cirurgia oral devido sua eficácia e segurança comprovada. Até 1000mg (dose máxima recomendada) e administrada em intervalos de 6 horas, tem apresentado baixa incidência de efeitos adversos (Weil et al., 2014). O paracetamol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído para a maioria dos tecidos do corpo. A meia-vida plasmática é de 1,25 a 3h, mas pode ser aumentada por danos no fígado e após um episódio de superdosagem. Sua eliminação ocorre principalmente pela metabolização no fígado e subsequente excreção renal dos metabólitos. Cerca de 85% da dose oral está presente na urina em 24h após a administração. Os efeitos colaterais mais frequentes da associação do paracetamol com a codeína incluem tontura, sedação, náusea e vômito. Também podem ocorrer raros casos de euforia, disforia, constipação e prurido (Tylex®, 2012).

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar a eficácia analgésica da associação de 30mg de fosfato de codeína com 500mg de paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados.

4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em um estudo clínico bilateral, prospectivo, randomizado, aplicado em uma amostra de pacientes normorreativos, com necessidade de exodontia de terceiros molares inferiores impactados.

4.1 Seleção da amostra

O método de amostragem adotada neste estudo foi do tipo não-casual, por conveniência, em que os casos escolhidos foram aqueles que o investigador tinha a sua disposição, a partir da procura dos pacientes que apresentavam necessidade de exodontia de terceiros molares inferiores impactados. A partir de então, foram selecionados aqueles pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão, previamente determinados no desenho do estudo.

A amostra foi obtida no Centro de Especialidades Odontológicas (CEO) do município de Leopoldina - Minas Gerais, no CEO do município de Além Paraíba - Minas Gerais e no ambulatório de Pós-Graduação em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilofaciais da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo - São Paulo, objetivando atingir um total de 52 pacientes que apresentasse os terceiros molares inferiores com impacção óssea semelhante bilateralmente (APÊNDICE A).

O grau de impacção dentária foi avaliado por meio de uma ortopantomografia dos maxilares, utilizando-se a escala de Winter (1926) para classificação da angulação dentária (vertical, distoangular, vestibuloangular, mesioangular, horizontal, linguoangular e invertido) e a escala de Pell e Gregory (1933). A segunda escala apresenta 9 classes possíveis, derivadas do cruzamento entre a impacção horizontal (graus I, II e III) e a vertical (profundidades A, B e C):

- Grau I: Espaço radiográfico entre a face distal do segundo molar inferior e a borda anterior do ramo mandibular maior ao diâmetro méso-distal do terceiro molar.

- Grau II: Espaço radiográfico entre a face distal do segundo molar inferior e a borda anterior do ramo mandibular igual à medida méso-distal do terceiro molar.
- Grau III: Espaço radiográfico distal ao segundo molar insuficiente para acomodação do terceiro molar.
- Profundidade A: face oclusal do terceiro molar se encontra no mesmo nível que o plano oclusal mandibular.
- Profundidade B: face oclusal do terceiro molar está posicionada entre a face oclusal e cervical do segundo molar.
- Profundidade C: face oclusal do terceiro molar inferior se encontra abaixo da face cervical da coroa do segundo molar.

Além do grau de impacção dentária, foram catalogados dados trans-operatórios na ficha cirúrgica, como: peso do paciente no pré-operatório e no pós-operatório de sete dias, horário de início da anestesia, horário de início e término da cirurgia, grau de dificuldade cirúrgica, quantidade de anestésico utilizado na cirurgia, e incidência de intercorrências e complicações pós-operatórias (APÊNDICE B).

O projeto de trabalho foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) (ANEXO A) junto às cartas de autorização das Secretarias Municipais de Saúde de Leopoldina e de Além Paraíba e da carta de autorização da Clínica Odontológica da FOUSP (ANEXO B) previamente à sua realização. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo obrigatório para sua participação na pesquisa (APÊNDICE C).

Para serem incluídos neste estudo, os pacientes teriam que obedecer aos seguintes critérios: necessidade de exodontia dos terceiros molares inferiores com impacção óssea semelhante; ausência de doenças sistêmicas ou alterações locais que pudesse interferir no processo de reparação tecidual ou na sensibilidade pós-operatória; não contra-indicação ao uso da dexametasona, do paracetamol ou do fosfato de codeína; e ausência de histórico de hipersensibilidade à mepivacaína.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão: fichas contendo dados insuficientes ou preenchidos de forma inadequada; pacientes que não retornaram para a segunda exodontia; pacientes que relataram o uso de outra medicação se não aquelas fornecida pelos pesquisadores.

4.2 Randomização

A sequência aleatória foi gerada pelo programa Random Allocation Software 2.0, sendo a randomização organizada através da estratégia dos números aleatórios por meio do programa computadorizado Microsoft Excel. Os pacientes foram aleatoriamente alocados em um dos grupos teste ou controle para uma das cirurgias e depois invertidos, garantindo o critério de estudo cruzado (APÊNDICE A).

4.3 Desenho do estudo

Todos os pacientes receberam uma dose anti-inflamatória de 8mg de dexametasona por via oral, 1h antes da cirurgia, para controle de edema e trismo e não foram utilizados antibióticos no pré e no pós-operatório. A droga anestésica utilizada no presente estudo foi o cloridrato de mepivacaína 2% com corbadrina 1:20.000 (Mepi-Levo 20 - DFL®), em quantidade padronizada de dois tubetes (3,6ml) para todas as cirurgias.

Todas as exodontias foram realizadas por um único cirurgião buco-maxilofacial. As exodontias foram realizadas em dois momentos distintos e o intervalo mínimo proposto entre as cirurgias foi de 21 dias, período necessário para a reparação inicial do alvéolo, bem como para a metabolização e eliminação dos efeitos das medicações utilizadas no lado contralateral.

Em um dos lados, os pacientes receberam 500mg de paracetamol no pós-operatório imediato - grupo controle. No lado contralateral, o paciente recebeu a associação de 30mg do fosfato de codeína e 500mg de paracetamol - grupo teste (Figura 4.1). Para ambos os grupos foram utilizados a dosagem de 30mg do fosfato de codeína associado a 500mg de paracetamol como medicamento resgate.

Os pacientes receberam 01 comprimido imediatamente após a cirurgia e eram orientados a utilizar regularmente 01 comprimido em intervalos de 6 em 6h até a cessação completa da dor. Caso o paciente apresentasse uma dor insuportável, ele era orientado a substituir as medicações iniciais e a utilizar o frasco que

correspondia à medicação resgate (30mg de fosfato de codeína associado a 500mg de paracetamol).

Figura 4.1 – Frascos contendo os medicamentos manipulados

A - Medicação inicial

B - Medicação resgate

A técnica anestésica utilizada nas cirurgias foi o bloqueio pterigomandibular, englobando os nervos alveolar inferior e lingual, e nervo bucal utilizando 1,5 tubete, sendo realizada a complementação até 2 tubetes para a anestesia intra-óssea. Um retalho em envelope mucoperiosteal de espessura total, com incisão intrassulcular do primeiro ao segundo molar e incisão de alívio distal na área do triângulo retromandibular, foi utilizado em todos os casos. Osteotomia com broca cirúrgica esférica número 6 e odontosseção com broca cirúrgica Zecrya foram realizadas conforme a necessidade cirúrgica.

Na ficha dos dados trans-operatórios, também foi coletado o grau de dificuldade cirúrgica de acordo com a escala de Pozos et al. (2006):

- Grau I: exodontia com o uso apenas dos fórceps e/ou elevadores.
- Grau II: exodontia com auxílio de retalho mucoperiosteal e osteotomia.
- Grau III: exodontia com retalho mucoperiosteal, osteotomia e secção coronária.
- Grau IV: exodontia com osteotomia e/ou odontosseção complexas

O paciente recebia a orientação verbal para o preenchimento da ficha pós-operatória, anotando em casa, os dados sobre o horário do término da anestesia em tecidos moles, histórico sobre o consumo dos analgésicos, e o histórico da dor com auxílio da Escala Visual Analógica (EVA), aplicada imediatamente, 2h, 24h, 48h, 72h, 96h, 120h, 144h e 168h, após o término da cirurgia (APÊNDICE D).

Na mesma ficha, o paciente deveria informar os dados como hora e dia de consumo de outras medicações utilizadas por conta própria, causando assim sua exclusão da amostra. Também foram obtidas informações diárias sobre os possíveis efeitos colaterais disponíveis na bula de ambas as medicações: tontura, náusea, vômito, euforia, constipação, prurido, arritmia, depressão respiratória, sonolência, flacidez muscular, hipotensão.

Após cada cirurgia o paciente preenchia informações sobre o dia de retorno às suas atividades normais e sua profissão. No retorno pós-operatório de sete dias, após a segunda cirurgia, cada paciente elegeu o lado cuja recuperação foi considerada melhor.

4.4 Análise estatística

As características pessoais quantitativas foram descritas segundo cada protocolo comparativo com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e o gênero dos pacientes foi descrito com uso de frequências absolutas e relativas (Kirkwood; Sterne, 2003).

As características odontológicas dos pacientes foram descritas segundo o lado da cirurgia e verificada a existência de associação com uso de testes McNemar (Kirkwood; Sterne, 2003).

O número de analgésicos adicionais e o número total de comprimidos ingeridos foram descritos segundo grupos e comparados entre os lados com uso de equações de estimação generalizadas supondo matriz de correlações permutável entre as avaliações no paciente, com distribuição marginal Poisson e função de ligação identidade (McCullagh; Nelder, 1989).

Foi coletada a EVA de dor para cada momento de avaliação em cada lado da cirurgia e segundo a ordem de utilização dos tratamentos com uso de medidas

resumo, sendo ilustrados os resultados com gráficos de perfis médios da dor com os respectivos erros padrões. As escalas foram comparadas entre os lados da cirurgia, momentos e ordem de utilização dos tratamentos com uso de equações de estimação generalizadas, com matriz de correlações permutável entre as avaliações no mesmo paciente, com distribuição marginal normal e função de ligação identidade (McCullagh; Nelder, 1989). As análises foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni (Neter et al., 1996) para saber entre quais momentos ocorreram as diferenças na escala.

Foram descritos os sintomas a cada dia de avaliação, e avaliado a presença de cada sintoma durante os sete dias, sendo comparada a presença de cada sintomas segundo o lado e ordem de utilização dos tratamentos com uso de equações de estimação generalizadas supondo matriz de correlações permutável entre as avaliações no paciente, com distribuição marginal binomial e função de ligação logito (McCullagh; Nelder, 1989).

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

A análise estatística das características pessoais da amostra foi realizada em um todo. Os resultados em separado nos três centros colaboradores apresentaram a mesma tendência geral. Cinquenta e dois pacientes participaram do estudo após a assinatura do TCLE. Cinco pacientes foram excluídos da amostra, sendo um deles atendido na FOU SP, dois no CEO de Leopoldina e dois no CEO de Além Paraíba. Dentre os 5 pacientes, três pacientes se automedicaram com outros analgésicos. Um paciente não preencheu corretamente a ficha de descrição pós-operatória destinada ao consumo dos analgésicos. Por fim, um paciente apresentou uma infecção em vias aéreas superiores, necessitando utilizar antibiótico para tratamento de um abscesso.

Visando a diferença de pelo menos 1,5 pontos em média na escala de dor no momento de maior dor, esperado entre 48h e 72h, a amostra necessária para a realização do estudo é de 14 pacientes com confiança de 95% e poder de 80%. A variabilidade na escala de dor para esse tipo de exodontia foi de aproximadamente 2 pontos (desvio padrão = 2).

Dos 47 pacientes que participaram da análise estatística, 30 (63%) eram do gênero feminino e 17 (37%) pertenciam ao gênero masculino. A idade média dos participantes da pesquisa foi de 21 anos. O peso inicial dos pacientes apresentou uma média de 66,7 Kg. Não houve diferença significativa no peso inicial e no peso final em nenhum participante, aferidos no pré-operatório e no pós-operatório de sete dias, respectivamente (Tabela 5.1).

Tabela 5.1. Descrição das características pessoais dos 47 pacientes.

Variável	Descrição (N = 47)
Idade (anos)	
média (DP)	21 (5,2)
mediana (mín.; máx.)	19 (14; 35)
Peso inicial (Kg)	
média (DP)	66,7 (13,5)
mediana (mín.; máx.)	64 (46; 113)
Gênero, n (%)	
Masculino	17 (37)
Feminino	30 (63)

Os resultados encontrados no presente estudo nos permitiram alocar os pacientes em dois grupos: GRUPO RESGATE (pacientes que necessitaram do medicamento resgate) e GRUPO NÃO-RESGATE (pacientes que não necessitaram do medicamento resgate). A partir de então, foi possível realizar comparações entre as cirurgias bilaterais de um mesmo paciente.

Dentre os 47 participantes, 21 foram alocados no GRUPO RESGATE, ou seja, estes participantes utilizaram em um lado a dosagem de 500mg de paracetamol no pós-operatório imediato, mas devido à presença de dor forte, optaram por abandonar esta medicação e utilizar o segundo frasco que continha a associação de 30mg do fosfato de codeína e 500mg de paracetamol (denominado lado P + FCP). No lado contralateral, os mesmos 21 participantes utilizaram a associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg de paracetamol no pós-operatório imediato e nenhum paciente optou por fazer uso do segundo frasco, que também continha a associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg de paracetamol (denominado lado FCP).

O GRUPO NÃO-RESGATE é composto por 26 participantes que utilizaram em um lado a dosagem de 500mg de paracetamol no pós-operatório imediato e não relataram uso do segundo frasco que continha a associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg de paracetamol (denominado lado P). Os mesmos 26 pacientes, quando receberam para o lado contralateral a associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg de paracetamol no pós-operatório imediato, não necessitaram do uso do segundo frasco, que também continha a associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg de paracetamol (denominado lado FCP). Segue o fluxograma do presente estudo (Figura 5.1).

Figura 5.1 - Fluxograma

A seleção dos pacientes permitiu alcançar um pareamento de 100% dos lados quando analisamos as classes de inclusão dentária, e um pareamento de 93,6% quando analisamos a posição do dente, segundo a classificação de Pell e Gergory (1933). Em relação à classificação de Winter (1926), identificou-se um pareamento de 85,1% dos lados. Ao analisarmos o grau de dificuldade cirúrgica pela escala de Pozos et al. (2006), observamos um pareamento de 91,4% dos casos. Todas as

exodontias necessitaram de osteotomia e odontosecção, sendo classificadas no grau III e grau IV da escala de Pozos (Tabelas 5.2 e 5.3).

Tabela 5.2 - Grau de impacção dentária e o grau de dificuldade cirúrgica nos pacientes do GRUPO RESGATE

Variável	Lado				p
	FCP		P + FCP		
	n	%	n	%	
Pell e Gregory					>0,999
IIIA	2	9,5	2	9,5	
IIIB	5	23,8	5	23,8	
IIIC	14	66,7	14	66,7	
Winter					0,288
Horizontal	4	19,0	2	9,5	
Vertical	12	57,1	10	47,6	
Mesio-angular	5	23,8	8	38,1	
Disto-angular	0	0,0	1	4,8	
Pozos					>0,999
III	9	42,9	9	42,9	
IV	12	57,1	12	57,1	

Teste McNemar

Tabela 5.3 - Grau de impacção dentária e o grau de dificuldade cirúrgica dos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE

Variável	Lado				p
	FCP		P		
	n	%	n	%	
Pell e Gregory					0,854
IIA	3	11,5	2	7,7	
IIB	1	3,8	1	3,8	
IIC	0	0,0	1	3,8	
IIIA	2	7,7	1	3,8	
IIIB	1	3,8	2	7,7	
IIIC	19	73,1	19	73,1	
Winter					0,785
Horizontal	8	30,8	7	26,9	
Vertical	10	38,5	10	38,5	
Língulo-angular	1	3,8	1	3,8	
Mesio-angular	7	26,9	8	30,8	
Pozos					0,883
III	10	38,5	12	46,2	
IV	16	61,5	14	53,8	

Teste McNemar

Durante as 94 exodontias não foram observadas intercorrências transoperatórias. Foram relatadas apenas quatro complicações pós-operatórias sendo identificados sinais leves de infecção do alvéolo no sétimo dia de pós-operatório, sem necessidade de prescrição e/ou interferência do profissional para a involução do quadro clínico. O tempo de duração das noventa e quatro exodontias apresentou uma média de 16,9 minutos e desvio padrão de 6,7. A Tabela 5.4 demonstra que as durações das cirurgias realizadas nos dentes 38 e 48 de um mesmo paciente foram muito semelhantes.

Tabela 5.4 - Intercorrência, complicação e tempo de cirurgia nos pacientes do GRUPO RESGATE E NÃO-RESGATE

Variável	Grupo				p
	NÃO-RESGATE		RESGATE		
	n	%	n	%	
Intercorrência no trans					>0,999*
Não	52	100,00	42	100,0	
Sim	0	0,0	0	0,0	
Complicação pós					>0,999*
Não	50	96,2	40	95,2	
Sim	2	3,8	2	4,8	
Tempo de cirurgia (minutos)					0,520**
média (DP)	17,3 (6,5)		16,4 (7,0)		
mediana (mín.; máx.)	16 (8; 40)		15 (9; 41)		
Total	52	100	42	100	

Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; ** Teste t-Student

A eficácia analgésica dos protocolos de medicamentos adotados no estudo foi estimada a partir da análise das seguintes variáveis: necessidade ou não do uso do medicamento resgate, o número total de comprimidos, o número total de comprimidos adicionais e a análise da EVA da dor durante o pós-operatório de até sete dias.

A Tabela 5.5 demonstra que no GRUPO RESGATE, o lado em que os pacientes utilizaram a dosagem de 500mg de paracetamol e posteriormente tiveram necessidade de substituí-la pela medicação resgate (lado P + FCP), o número total de comprimidos foi em média, estatisticamente maior ($p < 0,001$), que o lado em que foi utilizado apenas a associação da dosagem de 30mg do fosfato de codeína com 500mg de paracetamol (lado FCP). Notou-se ainda que no lado FCP, não houve consumo de comprimido adicional.

Tabela 5.5 - Descrição do número de comprimidos adicionais e do total de comprimidos nos pacientes do GRUPO RESGATE

Variável	Lado	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	N	p
Nº comprimidos adicionais	FCP	0,00	0,00	0	0	0	21	#
	P + FCP	0,71	1,23	0	0	4	21	
Nº total de comprimidos	FCP	17,43	5,10	17	5	28	21	<0,001
	P + FCP	22,05	5,31	21	13	29	21	

Equações de estimação generalizadas com distribuição de Poisson e função de ligação identidade; # Não foi possível estimar

A Tabela 5.6 demonstra que nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE, o número total de comprimidos consumidos no lado em que usaram apenas o paracetamol (lado P), foi em média, superior ao número de comprimidos ($p=0,001$) quando os pacientes utilizaram apenas a associação de 30mg de codeína e 500mg de paracetamol (lado FCP). Não houve consumo de comprimido adicional no lado FCP.

Tabela 5.6 - Descrição do número de comprimidos adicionais e do total de comprimidos nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE

Variável	Lado	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	N	p
Nº analgésicos adicionais	FCP	0,00	0,00	0	0	0	26	#
	P	0,35	0,89	0	0	3	26	
Nº total de comprimidos	FCP	14,96	5,26	13	5	26	26	0,001
	P	18,54	5,97	17	6	29	26	

Equações de estimação generalizadas com distribuição de Poisson e função de ligação identidade # Não foi possível estimar

O quarto parâmetro utilizado para avaliar a eficácia analgésica foi a EVA de dor durante os sete dias de pós-operatório, em nove momentos diferentes (imediatamente, 2hs, 24hs, 48hs, 72hs, 96hs, 120hs, 144hs e 168hs). A Tabela 5.7 demonstra que no GRUPO RESGATE, a média da EVA de dor no lado P + FCP, foi maior durante todos os momentos quando comparados à EVA de dor do lado FCP.

Tabela 5.7 - Descrição da EVA de dor entre os lados, momentos de avaliação e ordem de utilização dos tratamentos, nos pacientes do GRUPO RESGATE

Ordem	Momento	Lado											
		FCP						P + FCP					
		Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	N	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	N
Primeira cirurgia	Imediata	0,50	0,85	0	0	2	10	1,18	1,33	1	0	4	11
	2 horas	2,20	2,82	1	0	8	10	1,91	1,87	2	0	6	11
	24 horas	3,50	2,12	3	1	6	10	3,55	2,66	3	0	9	11
	48 horas	3,90	2,51	4	0	7	10	4,00	1,55	4	2	6	11
	72 horas	3,50	2,27	3,5	0	8	10	4,09	2,55	4	1	8	11
	96 horas	2,70	2,63	2	0	7	10	3,64	2,42	4	0	7	11
	120 horas	0,70	1,25	0	0	3	10	3,09	2,88	3	0	8	11
	144 horas	0,30	0,95	0	0	3	10	2,45	3,30	1	0	9	11
	168 horas	0,00	0,00	0	0	0	10	1,55	2,88	0	0	8	11
Segunda cirurgia	Imediata	0,82	1,17	0	0	3	11	1,10	1,79	0	0	4	10
	2 horas	2,36	2,58	2	0	7	11	2,20	2,66	1	0	7	10
	24 horas	2,45	2,02	2	0	6	11	4,30	3,16	3	1	9	10
	48 horas	3,18	2,48	3	0	9	11	4,70	2,87	3,5	1	10	10
	72 horas	2,55	1,57	2	0	5	11	4,20	2,04	4,5	1	8	10
	96 horas	1,64	1,86	1	0	5	11	3,60	2,80	3	0	8	10
	120 horas	0,82	1,47	0	0	4	11	2,10	2,38	1,5	0	6	10
	144 horas	0,27	0,91	0	0	3	11	0,40	0,97	0	0	3	10
	168 horas	0,00	0,00	0	0	0	11	0,00	0,00	0	0	0	10
Total	Imediata	0,67	1,02	0	0	3	21	1,14	1,53	0	0	4	21
	2 horas	2,29	2,63	1	0	8	21	2,05	2,22	1	0	7	21
	24 horas	2,95	2,09	2	0	6	21	3,90	2,86	3	0	9	21
	48 horas	3,52	2,46	3	0	9	21	4,33	2,24	4	1	10	21
	72 horas	3,00	1,95	3	0	8	21	4,14	2,27	4	1	8	21
	96 horas	2,14	2,27	2	0	7	21	3,62	2,54	4	0	8	21
	120 horas	0,76	1,34	0	0	4	21	2,62	2,64	2	0	8	21
	144 horas	0,29	0,90	0	0	3	21	1,48	2,64	0	0	9	21
	168 horas	0,00	0,00	0	0	0	21	0,81	2,18	0	0	8	21

O Gráfico 5.1 sugere que a dor máxima em ambos os lados dos pacientes do GRUPO RESGATE ocorre por volta das 48hs e começa a diminuir significativamente após o terceiro dia, porém em média a EVA de dor foi estatisticamente maior no lado P + FCP ($p < 0,001$) independente da ordem de utilização dos tratamentos; e houve diferença estatisticamente significativa na EVA de dor entre os momentos de avaliação ($p < 0,001$) em ambas as posologias.

Gráfico 5.1 - Perfis médios da EVA de dor e respectivos erros padrões entre os lados, nos pacientes do GRUPO RESGATE

Pela Tabela 5.8, tem-se que a EVA de dor aumentou em média do imediato para as avaliações de 24h a 96h ($p < 0,05$). Devido ao aumento da EVA de dor nesses momentos, após 120h ocorreu redução média da EVA de dor relativamente aos valores de 24h, 48h, 72h; e em 96h a redução foi estatisticamente significativa após 144h ($p < 0,05$), independente do protocolo adotado nesse grupo.

Tabela 5.8 - Resultado das comparações múltiplas da EVA de dor entre os momentos de avaliação dos pacientes do GRUPO RESGATE

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Imediato - 2 horas	-1,27	0,42	1	0,096	-2,62	0,08
Imediato - 24 horas	-2,55	0,42	1	<0,001	-3,90	-1,20
Imediato - 48 horas	-3,05	0,42	1	<0,001	-4,40	-1,70
Imediato - 72 horas	-2,68	0,42	1	<0,001	-4,03	-1,33
Imediato - 96 horas	-1,99	0,42	1	<0,001	-3,34	-0,64
Imediato - 120 horas	-0,78	0,42	1	>0,999	-2,13	0,57
Imediato - 144 horas	0,04	0,42	1	>0,999	-1,31	1,39
Imediato - 168 horas	0,51	0,42	1	>0,999	-0,84	1,86
2 horas - 24 horas	-1,28	0,42	1	0,086	-2,63	0,07
2 horas - 48 horas	-1,78	0,42	1	0,001	-3,13	-0,43
2 horas - 72 horas	-1,42	0,42	1	0,029	-2,77	-0,07
2 horas - 96 horas	-0,72	0,42	1	>0,999	-2,07	0,62
2 horas - 120 horas	0,49	0,42	1	>0,999	-0,86	1,84
2 horas - 144 horas	1,31	0,42	1	0,068	-0,04	2,66
2 horas - 168 horas	1,78	0,42	1	0,001	0,43	3,13
24 horas - 48 horas	-0,50	0,42	1	>0,999	-1,85	0,85
24 horas - 72 horas	-0,13	0,42	1	>0,999	-1,48	1,22
24 horas - 96 horas	0,56	0,42	1	>0,999	-0,79	1,91
24 horas - 120 horas	1,77	0,42	1	0,001	0,42	3,12
24 horas - 144 horas	2,59	0,42	1	<0,001	1,24	3,94
24 horas - 168 horas	3,06	0,42	1	<0,001	1,71	4,41
48 horas - 72 horas	0,36	0,42	1	>0,999	-0,99	1,71
48 horas - 96 horas	1,05	0,42	1	0,457	-0,30	2,40
48 horas - 120 horas	2,27	0,42	1	<0,001	0,92	3,62
48 horas - 144 horas	3,09	0,42	1	<0,001	1,74	4,44
48 horas - 168 horas	3,56	0,42	1	<0,001	2,21	4,91
72 horas - 96 horas	0,69	0,42	1	>0,999	-0,66	2,04
72 horas - 120 horas	1,91	0,42	1	<0,001	0,56	3,26
72 horas - 144 horas	2,73	0,42	1	<0,001	1,38	4,08
72 horas - 168 horas	3,20	0,42	1	<0,001	1,85	4,55
96 horas - 120 horas	1,22	0,42	1	0,143	-0,13	2,57
96 horas - 144 horas	2,04	0,42	1	<0,001	0,69	3,39
96 horas - 168 horas	2,51	0,42	1	<0,001	1,16	3,86
120 horas - 144 horas	0,82	0,42	1	>0,999	-0,53	2,17
120 horas - 168 horas	1,29	0,42	1	0,080	-0,06	2,64
144 horas - 168 horas	0,47	0,42	1	>0,999	-0,88	1,82

Comparações múltiplas de Bonferroni

A Tabela 5.9 referente ao GRUPO NÃO-RESGATE não identifica diferença estatisticamente significativa na EVA de dor entre os lados FCP e os lados P.

Tabela 5.9 - Descrição da EVA de dor segundo grupos, momentos de avaliação e ordem de utilização dos tratamentos, nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE

Ordem	Momento	Lado											
		FCP						P					
		Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	N	Média	DP	Mediana	Mín.	Máx.	N
Primeira cirurgia	Imediata	1,33	1,84	0	0	5	15	0,64	1,03	0	0	3	11
	2 horas	2,13	2,50	1	0	8	15	2,18	2,36	2	0	7	11
	24 horas	2,80	1,97	2	1	8	15	1,64	1,69	1	0	5	11
	48 horas	2,73	2,09	2	0	8	15	2,27	1,49	2	0	5	11
	72 horas	1,93	2,37	1	0	8	15	1,36	1,03	1	0	3	11
	96 horas	1,67	2,41	0	0	6	15	0,73	0,91	1	0	3	11
	120 horas	0,67	1,23	0	0	4	15	0,55	0,69	0	0	2	11
	144 horas	0,20	0,78	0	0	3	15	0,73	1,42	0	0	4	11
	168 horas	0,00	0,00	0	0	0	15	0,18	0,60	0	0	2	11
Segunda cirurgia	Imediata	0,73	1,10	0	0	3	11	0,87	1,51	0	0	5	15
	2 horas	1,18	1,78	1	0	6	11	2,87	2,53	3	0	7	15
	24 horas	1,82	1,78	2	0	5	11	2,27	1,53	2	0	5	15
	48 horas	1,45	1,44	1	0	4	11	2,40	1,72	2	0	6	15
	72 horas	0,36	0,67	0	0	2	11	1,60	1,30	2	0	4	15
	96 horas	0,27	0,91	0	0	3	11	0,53	0,92	0	0	3	15
	120 horas	0,18	0,60	0	0	2	11	0,40	0,74	0	0	2	15
	144 horas	0,09	0,30	0	0	1	11	0,13	0,35	0	0	1	15
	168 horas	0,00	0,00	0	0	0	11	0,00	0,00	0	0	0	15
Total	Imediata	1,08	1,57	0	0	5	26	0,77	1,31	0	0	5	26
	2 horas	1,73	2,24	1	0	8	26	2,58	2,44	2	0	7	26
	24 horas	2,38	1,92	2	0	8	26	2,00	1,60	2	0	5	26
	48 horas	2,19	1,92	2	0	8	26	2,35	1,60	2	0	6	26
	72 horas	1,27	1,99	0	0	8	26	1,50	1,18	1	0	4	26
	96 horas	1,08	2,02	0	0	6	26	0,62	0,90	0	0	3	26
	120 horas	0,46	1,03	0	0	4	26	0,46	0,71	0	0	2	26
	144 horas	0,15	0,61	0	0	3	26	0,38	0,98	0	0	4	26
	168 horas	0,00	0,00	0	0	0	26	0,08	0,39	0	0	2	26

Houve diferença estatisticamente significativa na EVA de dor entre os momentos de avaliação ($p < 0,001$) e em média a EVA de dor foi estatisticamente maior na primeira cirurgia ($p = 0,003$) independente da medicação, mas não houve diferença entre os lados ($p = 0,425$).

O Gráfico 5.2 sugere que a dor máxima ocorre entre 24-48hs e que houve um aumento da dor nos primeiros dias após procedimento e redução ao longo do tempo após 3º dia, mas não identifica uma diferença significativa na EVA de dor entre os lados FCP e P.

Gráfico 5.2 - Perfis médios da EVA de dor e respectivos erros padrões entre os lados, nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE

Pela Tabela 5.10, tem-se que a EVA de dor aumentou em média do imediato para as avaliações subsequentes até 48h ($p < 0,05$), devido ao aumento já em 2h; após 96h ocorreu redução média da EVA de dor relativamente aos valores de 2h, 24h e 48h ($p < 0,05$).

Tabela 5.10 - Resultado das comparações múltiplas da EVA de dor entre os momentos de avaliação, dos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE

Comparação	Diferença média	Erro padrão	gl	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Imediato - 2 horas	-1,20	0,26	1	<0,001	-2,04	-0,36
Imediato - 24 horas	-1,24	0,26	1	<0,001	-2,08	-0,40
Imediato - 48 horas	-1,32	0,26	1	<0,001	-2,17	-0,48
Imediato - 72 horas	-0,42	0,26	1	>0,999	-1,27	0,42
Imediato - 96 horas	0,09	0,26	1	>0,999	-0,75	0,93
Imediato - 120 horas	0,44	0,26	1	>0,999	-0,40	1,28
Imediato - 144 horas	0,60	0,26	1	0,794	-0,24	1,45
Imediato - 168 horas	0,85	0,26	1	0,048	0,00	1,69
2 horas - 24 horas	-0,04	0,26	1	>0,999	-0,88	0,80
2 horas - 48 horas	-0,12	0,26	1	>0,999	-0,97	0,72
2 horas - 72 horas	0,78	0,26	1	0,116	-0,07	1,62
2 horas - 96 horas	1,29	0,26	1	<0,001	0,45	2,13
2 horas - 120 horas	1,64	0,26	1	<0,001	0,80	2,48
2 horas - 144 horas	1,80	0,26	1	<0,001	0,96	2,65
2 horas - 168 horas	2,05	0,26	1	<0,001	1,20	2,89
24 horas - 48 horas	-0,08	0,26	1	>0,999	-0,93	0,76
24 horas - 72 horas	0,82	0,26	1	0,071	-0,03	1,66
24 horas - 96 horas	1,33	0,26	1	<0,001	0,49	2,17
24 horas - 120 horas	1,68	0,26	1	<0,001	0,84	2,52
24 horas - 144 horas	1,84	0,26	1	<0,001	1,00	2,68
24 horas - 168 horas	2,08	0,26	1	<0,001	1,24	2,93
48 horas - 72 horas	0,90	0,26	1	0,023	0,06	1,74
48 horas - 96 horas	1,42	0,26	1	<0,001	0,57	2,26
48 horas - 120 horas	1,77	0,26	1	<0,001	0,92	2,61
48 horas - 144 horas	1,93	0,26	1	<0,001	1,09	2,77
48 horas - 168 horas	2,17	0,26	1	<0,001	1,33	3,01
72 horas - 96 horas	0,52	0,26	1	>0,999	-0,33	1,36
72 horas - 120 horas	0,87	0,26	1	0,036	0,02	1,71
72 horas - 144 horas	1,03	0,26	1	0,003	0,19	1,87
72 horas - 168 horas	1,27	0,26	1	<0,001	0,43	2,11
96 horas - 120 horas	0,35	0,26	1	>0,999	-0,49	1,19
96 horas - 144 horas	0,51	0,26	1	>0,999	-0,33	1,35
96 horas - 168 horas	0,75	0,26	1	0,150	-0,09	1,60
120 horas - 144 horas	0,16	0,26	1	>0,999	-0,68	1,00
120 horas - 168 horas	0,40	0,26	1	>0,999	-0,44	1,25
144 horas - 168 horas	0,24	0,26	1	>0,999	-0,60	1,08

Comparações múltiplas de Bonferroni

Quanto aos efeitos colaterais, a Tabela 5.11 mostra que os sintomas mais observados nos pacientes do GRUPO RESGATE foram sonolência, tontura e náusea. A sonolência e a tontura apresentaram incidência de 28,6%, enquanto que a náusea apresentou uma incidência de 26,1%. Nos casos em que foi possível a estimativa dos testes, a ordem não apresentou interação nos resultados ($p > 0,05$).

Tabela 5.11 - Descrição dos sintomas dos pacientes do GRUPO RESGATE segundo os lados durante o seguimento todo e resultado das comparações entre lados e ordem de utilização dos tratamentos

Sintomas	Primeira cirurgia				Segunda cirurgia				Total				p Grupo	p Ordem	p Interação
	FCP		P + FCP		FCP		P + FCP		FCP		P + FCP				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Tontura	4	40,0	3	27,3	3	27,3	2	20,0	7	33,3	5	23,8	0,460	0,460	0,908
Náusea	2	20,0	4	36,4	2	18,2	3	30,0	4	19,0	7	33,3	0,328	0,789	0,902
Vômito	1	10,0	2	18,2	2	18,2	0	0,0	3	14,3	2	9,5	<0,001	<0,001	#
Hipotensão	1	10,0	1	9,1	0	0,0	1	10,0	1	4,8	2	9,5	<0,001	<0,001	#
Sonolência	3	30,0	3	27,3	3	27,3	3	30,0	6	28,6	6	28,6	>0,999	>0,999	0,866
Flacidez muscular	4	40,0	2	18,2	0	0,0	1	10,0	4	19,0	3	14,3	<0,001	<0,001	#
Depressão respiratória	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	1	4,8	#	#	#
Arritmia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	#	#	#
Euforia	1	10,0	1	9,1	0	0,0	0	0,0	1	4,8	1	4,8	0,972	#	#
Constipação	1	10,0	2	18,2	0	0,0	0	0,0	1	4,8	2	9,5	0,792	#	#
Prurido	0	0,0	1	9,1	1	9,1	0	0,0	1	4,8	1	4,8	#	#	#
Qualquer sintoma	6	60,0	7	63,6	7	63,6	6	60,0	13	61,9	13	61,9	>0,999	>0,999	0,826
Total	10	100	11	100	11	100	10	100	21	100	21	100			

Equações de estimação generalizadas com distribuição de Binomial e função de ligação logito

A tabela 5.12 demonstra que nos pacientes do GRUPO RESGATE, a sonolência foi mais frequente nos três primeiros dias em ambos os lados, enquanto que a náusea e a tontura estiveram mais presentes no 3º e 4º dia em ambos os lados.

Tabela 5.12 - Descrição dos principais sintomas ao longo dos momentos de avaliação segundo os lados, nos pacientes do GRUPO RESGATE

Sintomas	Momento	Lado			
		FCP		P + FCP	
		N	%	N	%
Tontura	1º dia	1	4,8	0	0,0
	2º dia	3	14,3	0	0,0
	3º dia	3	14,3	4	19,0
	4º dia	4	19,0	1	4,8
	5º dia	1	4,8	1	4,8
	6º dia	1	4,8	1	4,8
	7º dia	0	0,0	0	0,0
Náusea	1º dia	0	0,0	2	9,5
	2º dia	0	0,0	1	4,8
	3º dia	3	14,3	4	19,0
	4º dia	2	9,5	2	9,5
	5º dia	1	4,8	1	4,8
	6º dia	1	4,8	1	4,8
	7º dia	1	4,8	1	4,8
Sonolência	1º dia	5	23,8	4	19,0
	2º dia	5	23,8	2	9,5
	3º dia	4	19,0	4	19,0
	4º dia	3	14,3	1	4,8
	5º dia	0	0,0	0	0,0
	6º dia	0	0,0	0	0,0
	7º dia	0	0,0	0	0,0
Total		21	100	21	100

A tabela 5.13 demonstra que o sintoma mais observado nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE também foi a sonolência apresentando uma incidência de 32,6%. A incidência de tontura foi de 17,3%, estando praticamente presente apenas no pós-operatório do lado FCP. Nos casos em que foi possível a estimativa dos testes, a ordem não apresentou interação nos resultados.

Tabela 5.13 - Descrição dos sintomas dos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE segundo grupos durante o seguimento todo e resultado das comparações entre grupos e ordem de utilização dos tratamentos

Sintomas	Primeira cirurgia				Segunda cirurgia				Total				p Grupo	p Ordem	p Interação
	FCP		P		FCP		P		FCP		P				
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Tontura	7	46,7	1	9,1	1	9,1	0	0,0	8	30,8	1	3,8	<0,001	<0,001	#
Náusea	4	26,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	15,4	0	0,0	#	#	#
Vômito	2	13,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	7,7	0	0,0	#	#	#
Hipotensão	1	6,7	0	0,0	0	0,0	1	6,7	1	3,8	1	3,8	#	#	#
Sonolência	9	60,0	3	27,3	1	9,1	4	26,7	10	38,5	7	26,9	0,937	0,023	0,116
Flacidez muscular	1	6,7	2	18,2	1	9,1	0	0,0	2	7,7	2	7,7	<0,001	<0,001	#
Depressão respiratória	1	6,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,8	0	0,0	#	#	#
Arritmia	0	0,0	1	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,8	#	#	#
Euforia	2	13,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	7,7	0	0,0	#	#	#
Constipação	1	6,7	0	0,0	0	0,0	1	6,7	1	3,8	1	3,8	>0,999	>0,999	>0,999
Prurido	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	#	#	#
Qualquer sintoma	12	80,0	4	36,4	1	9,1	5	33,3	13	50,0	9	34,6	0,803	0,005	0,027
Total	15	100	11	100	11	100	15	100	26	100	26	100			

Equações de estimação generalizadas com distribuição de Binomial e função de ligação logito

A tabela 5.14 demonstra que nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE, a sonolência e a tontura estiveram mais presente nos quatro primeiros dias, sendo mais frequente no lado FCP.

Tabela 5.14 - Descrição dos principais sintomas ao longo dos momentos de avaliação segundo os lados, nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE

Sintomas	Momento	Lado			
		FCP		P	
		N	%	N	%
Tontura	1º dia	3	11,5	0	0,0
	2º dia	4	15,4	0	0,0
	3º dia	4	15,4	0	0,0
	4º dia	3	11,5	0	0,0
	5º dia	0	0,0	1	3,8
	6º dia	3	11,5	0	0,0
	7º dia	0	0,0	0	0,0
Sonolência	1º dia	8	30,8	5	19,2
	2º dia	7	26,9	4	15,4
	3º dia	7	26,9	3	11,5
	4º dia	7	26,9	1	3,8
	5º dia	4	15,4	0	0,0
	6º dia	3	11,5	0	0,0
	7º dia	2	7,7	0	0,0
Total		26	100	26	100

A análise global de satisfação mostrou que 80,8% dos pacientes relataram maior conforto quanto ao critério da dor quando utilizaram a dosagem de 30mg de fosfato de codeína associado a 500mg de paracetamol (lado FCP) se comparados aos lados contralaterais (Tabela 5.15 e Tabela 5.16).

Tabela 5.15 - Satisfação dos pacientes do GRUPO RESGATE sobre a cirurgia segundo grupos e resultado do teste comparativo

Opnião	Lado				P
	FCP		P + FCP		
	N	%	n	%	
Pior	3	14,3	18	85,7	0,001
Melhor	18	85,7	3	14,3	
Total	21	100	21	100	

Teste McNemar

Tabela 5.16 - Satisfação dos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE sobre a cirurgia segundo grupos e resultado do teste comparativo

Opnião	Lado				P
	FCP		P		
	N	%	n	%	
Pior	5	19,2	20	76,9	0,003
Igual	1	3,8	1	3,8	
Melhor	20	76,9	5	19,2	
Total	26	100	26	100	

Teste McNemar

6 DISCUSSÃO

A exodontia do terceiro molar inferior tem sido considerada um modelo para pesquisa altamente qualificado no estudo da dor pós-operatória, sendo uma de suas vantagens o fato de proporcionar a realização de estudos verdadeiramente pareados. No presente estudo foi encontrado um pareamento de 100% dos lados quando analisamos as classes de inclusão dentária e um pareamento de 91,4% dos casos em relação ao grau de dificuldade cirúrgica, sendo realizadas osteotomia e odontosecção em 100% das exodontias. A seleção dos pacientes colaborou para a padronização do trauma cirúrgico e ainda permitiu que o indivíduo fosse seu próprio controle, levando a uma boa confiabilidade dos resultados da pesquisa.

Segundo Jerjes et al. (2010), um dos fatores que podem interferir na incidência de complicações em exodontias de terceiros molares inferiores é o nível de experiência do cirurgião. Seymour et al. (1983) avaliaram a dor pós-operatória e a eficácia de analgésicos em cirurgia oral e encontraram 30% de mais dor em pacientes cujo procedimento durou mais do que 25 minutos. No presente estudo, foi encontrada uma média de 17,3 e 16,4 minutos na duração das exodontias nos GRUPOS NÃO-RESGATE e no GRUPO RESGATE, respectivamente. Tal resultado foi favorecido pelo fato de todas as cirurgias terem sido realizadas por um único profissional, com experiência em exodontias de terceiros molares impactados. Herlich (2013) destaca que, diante da presença de alguma intercorrência, o tempo de duração de uma exodontia de terceiros molares inferiores impactados, pode se estender por mais de uma hora, atuando como uma importante fonte de ansiedade para o paciente, predispondo assim o surgimento de complicações como a lipotimia, a síncope e até mesmo a convulsão.

Para Lago-Méndez et al. (2007), a dificuldade cirúrgica é melhor avaliada no pós-operatório. Por isso, avaliamos também o grau de dificuldade cirúrgica pela escala de Pozos et al. (2006). Apenas quatro pacientes não apresentaram pareamento perfeito. Nesses 4 casos, de um lado a cirurgia foi classificada como grau IV e o lado contralateral como grau III. Nenhum paciente apresentou grau de dificuldade I ou II, o que solidifica ainda mais os resultados encontrados neste estudo.

Segundo Contar et al. (2010), as incidências de acidente ou complicações relacionadas a exodontia do terceiro molar pode variar entre 2,6-30,9%, sendo influenciados por diversos fatores como a idade, condição de saúde do paciente, grau de impacção dentária, experiência do cirurgião, tabagismo, ingestão de medicamento contraceptivo, qualidade da higiene oral, escolha da técnica cirúrgica, entre outros. No presente estudo, foi encontrada uma incidência de 4,2% em complicações após a exodontia do terceiro molar. Todas as complicações estavam correlacionadas à reparação do alvéolo, associado a pouca quantidade de secreção purulenta. Em nenhum dos casos houve necessidade de prescrição de medicamentos ou interferência do profissional para a involução do quadro clínico.

São várias as discussões sobre a necessidade ou não de se utilizar a antibioticoterapia após exodontias de terceiros molares impactados. Concordamos com Xue et al. (2015) e acreditamos que essa medicação não deve ser utilizada deliberadamente no pós-operatório desses pacientes e que estes medicamentos não devem fazer parte de um protocolo de pesquisa para pacientes sem comprometimento sistêmico ou intercorrências trans-operatórias.

Em relação ao uso da profilaxia antimicrobiana, concordamos com o estudo de Siddiqi et al. (2010), onde foi comprovado que a profilaxia antimicrobiana não teve um efeito estatisticamente significativo sobre as infecções pós-operatórias em exodontias de terceiros molares e que por isso não deve ser rotineiramente indicada no pré-operatório de exodontia de dentes inclusos impactados.

Torna-se válido lembrar que há uma discussão sobre o aumento da resistência bacteriana favorecida pelo uso indiscriminado dos antibióticos no meio odontológico e sua correlação no tratamento de infecções em diversas regiões do corpo. No entanto, há comprovação de que são poucas as bactérias encontradas em infecções da cavidade oral e que apresentam resistência a antibióticos como a amoxicilina e a amoxicilina com clavulanato de potássio (Brescó-Salinas et al., 2006). Durante o estudo, presenciamos um caso grave de abscesso em vias aéreas. O paciente foi excluído da amostra, devido a necessidade do uso de antibióticos, sendo necessária a internação hospitalar para drenagem cirúrgica. O paciente foi medicado imediatamente com uma dosagem regular de amoxicilina com clavulanato de potássio 875/125mg, não obtendo sucesso nos dois primeiros dias da internação, sendo posteriormente prescrito 1grama de cefalotina intravenosa por dois dias, até a regressão do quadro clínico. Os exames complementares pré e pós-operatórios

estavam dentro dos padrões de normalidade, sendo este caso classificado como um potencial quadro de resistência bacteriana.

O período entre a realização da exodontia dos dois lados de um mesmo paciente foi em média de 37 dias, com mínimo de 21 dias e máximo de 91 dias. Os resultados encontrados nos pacientes do GRUPO RESGATE sugerem que a ordem das cirurgias não influencia na dor do paciente. No entanto, nos pacientes do GRUPO NÃO-RESGATE, considerados os pacientes mais resistentes à dor, notou-se que em média a EVA de dor foi estatisticamente maior na primeira cirurgia ($p = 0,003$) independente da medicação. Os diferentes achados demonstram as diferentes influências que os fatores biológicos e psicológicos exercem na dor. Acreditamos que, nos pacientes mais resistentes à dor, os fatores psicológicos (ansiedade) relacionados à primeira cirurgia sejam mais influentes que os fatores biológicos; enquanto que nos pacientes mais sensíveis à dor, os fatores biológicos podem se sobressair aos fatores psicológicos. Sendo assim, para que não exista negligência com a queixa do paciente é necessário que o profissional tenha conhecimento sobre a fisiopatologia da dor e que também acredite no relato do paciente, avaliando todos os possíveis fatores que possam estar atuando em sua sintomatologia.

O tempo médio entre o término da aplicação anestésica e o início da cirurgia foi de 3,3 minutos (min.), sendo que 81,9% dos pacientes relataram estar anestesiados em 3 min., permitindo o início da exodontia. Foram utilizados dois tubetes de mepivacaína 2% com corbadrina (levonoderfrina) 1:20.000 em todas as exodontias. Su et al. (2014) comprovaram a superioridade da eficácia e segurança deste agente anestésico em relação à lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000 e em relação à lidocaína 2% com adrenalina 1:50.000. Acrescenta-se o fato do anestésico utilizado no presente estudo dificilmente provocar reações adversas, apresentando toxicidade de 1,5 a 2 se comparado à lidocaína (Hass, 2002).

Malamed (2014) preconiza a administração da menor dose necessária para fornecer anestesia clinicamente eficaz. Recomenda o uso de 1,9 ml para a anestesia dos nervos alveolar inferior, lingual e bucal. Em nosso estudo, foram utilizados 3,6ml em cada exodontia por se tratar de dentes impactados com necessidade de complementação intra-óssea. A média da EVA de dor imediatamente após a cirurgia foi de 0,9 pontos, apresentando um desvio padrão de 1,36. Tal resultado sugere a

eficácia da técnica anestésica utilizando dois tubetes para a exodontia do terceiro molar inferior impactado.

Neste estudo, a duração do efeito da anestesia em tecidos moles apresentou uma média de 252 min. (4h12 min.) e mediana de 245 min. (4h05 min.). Segundo Malamed (2014), o efeito da mepivacaína 2% com corbadrina 1:20.000 tem duração média de 185 min. (3h05 min.) para tecidos moles. Discute-se também a possibilidade dos opióides contribuírem para o aumento do tempo de duração da anestesia quando associado aos anestésicos. Ceccheti et al. (2014) avaliaram os efeitos da injeção submucosa do tramadol após exodontias de terceiros molares e não encontraram resultados que comprovasse o efeito desta medicação no prolongamento da anestesia local. Ao compararmos o tempo de duração da anestesia em tecido mole nos pacientes pertencentes ao GRUPO NÃO-RESGASTE, não encontramos diferença significativa entre aqueles que utilizaram apenas o paracetamol e aqueles que utilizaram a associação do paracetamol com o fosfato de codeína.

O fator determinante para a escolha da dosagem de 30mg de fosfato de codeína deve-se ao fato de acreditar que esta dosagem seja capaz de promover alívio da dor e baixa incidência de efeitos colaterais. Daniels et al. (2011) utilizaram a dosagem de 60mg e encontraram resultados satisfatórios em relação à eficácia analgésica e resultados não muito positivos em relação à incidência dos efeitos colaterais.

Para Snyder et al. (2005), a escolha do paciente de quando utilizar a medicação analgésica parece ser o melhor indicador da percepção da dor. Os autores do presente estudo acreditam que essa não é a melhor conduta; e defendem a idéia de que caberá ao profissional a inteira responsabilidade sobre a prescrição, evitando assim que o paciente sinta dor e somente depois seja medicado. Destacam ainda que esse tipo de prescrição “se necessário” estimula a automedicação, podendo causar outros prejuízos à saúde do paciente. Sendo assim, embasados nos conhecimentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das medicações utilizadas neste estudo é que foi decidido pela adoção do intervalo fixo de 6 em 6 horas para o uso das medicações.

Ao analisar os resultados, obtivemos sinais de que a dosagem utilizada por nós alcançou os objetivos desejados, pois: nenhum dos 47 participantes da pesquisa que usufruíram da dosagem de 30mg do fosfato de codeína com 500mg de

paracetamol (lado FCP) necessitou utilizar o medicamento resgate, enquanto que dentre os 47 pacientes que iniciaram o pós-operatório com a dosagem de 500mg de paracetamol, 21 participantes relataram o uso do medicamento resgate (lado P + FCP). Além disso, nenhum dos 47 participantes da pesquisa que usufruíram da associação de 30mg do fosfato de codeína com 500mg de paracetamol (lado FCP) necessitou utilizar as dose adicionais nos intervalos de 06/06hs, enquanto que nos demais lados contralaterais (lado P ou lado P + FCP) o consumo destes comprimidos esteve presente. Os pacientes que utilizaram a dosagem de 30mg do fosfato de codeína com 500mg de paracetamol (lado FCP) apresentaram uma média de comprimidos totais inferior aos seus respectivos lados contralaterais (lado P ou lado P + FCP).

Os métodos mais utilizados pelos profissionais da saúde para a avaliação da dor são as descrições verbais ou escritas da dor, pois permitem o acesso aos componentes motivacional-afetivo, sensório-discriminativo e cognitivo-avaliativo. Um exemplo desses métodos é a escala de dor. A escala visual analógica é uma das escalas validadas internacionalmente e tem sido considerado um método sensível, simples, reproduzível e universal, ou seja, podendo ser compreendida em distintas situações onde há diferenças culturais ou de linguagem do avaliador, clínico ou examinador (Hawker et al., 2011).

A maioria dos estudos adota o sistema de avaliação da EVA em diferentes momentos, sendo estas avaliações concentradas nas primeiras 24 horas de pós-operatório (Jung et al., 2004; Chang et al., 2005; Daniels et al., 2011; Gatoulis et al., 2012). No entanto, destaca-se que o uso destas medicações, na maioria das vezes, irá se estender por vários dias, estando o período crítico da dor diretamente relacionado com a progressão do edema. Em nosso estudo, utilizamos a EVA de dor em nove momentos (imediatamente, 2h, 24h, 48h, 72h, 96h, 120h e 144h após a cirurgia) com o intuito de obter informações valiosas sobre a evolução da dor durante todo o pós-operatório do paciente.

A Tabela 5.7 referente ao GRUPO RESGATE demonstra que a média da EVA de dor no lado P + FCP foi maior em todos os momentos do que a EVA de dor no lado contralateral (lado FCP). O gráfico 5.1 sugere que a dor máxima ocorre entre 48-72hs em ambos os lados dos pacientes, enquanto que a Tabela 5.8 demonstra que há redução significativa da dor no período de 144hs, independente do protocolo

adotado. Consequentemente, estes pacientes, considerados mais sensíveis à dor, necessitaram de 5 dias para retorno às suas atividades diárias.

O gráfico 5.2 sugere que a dor máxima ocorre entre 24-48hs em ambos os lados dos pacientes, enquanto que a Tabela 5.10 demonstra que há redução significativa da dor no período de 96hs, independente do protocolo adotado. Consequentemente, estes pacientes, considerados mais resistentes à dor, necessitaram de apenas 3 dias para retorno às suas atividades diárias.

Além da dor, outros sintomas podem influenciar indiretamente o retorno dos pacientes às suas atividades diárias, dentre eles o edema. No presente estudo, encontramos que o período crítico da recuperação pós-cirúrgica ocorreu entre 24-72hs, momento este em que o edema encontra-se em fase de progressão. Uma das opções mais utilizadas para a prevenção do edema é a administração pré-operatória dos corticosteróides, seja via oral, submucosa, intravenosa ou muscular (Alexander; Thronson, 2000; Antunes et al., 2011; Klongnoi et al., 2012; Bauer et al., 2013; Herrera-Briones et al., 2013; Darawade et al., 2014).

Em nosso estudo adotamos o protocolo de 8mg de dexametasona, via oral, 1h antes da cirurgia, baseados na eficácia desta posologia para a prevenção do edema já comprovada em outros estudos (Alcântara et al., 2014; Darawade et al., 2014; Chaudhary et al., 2015). A administração de anti-inflamatório tem se tornado um importante adjuvante da analgesia multimodal, participando também no controle da dor. Por isso, destaca-se a importância desta medicação ser padronizada para todos os pacientes, de maneira a não interferir na comparação das cirurgias.

Os efeitos analgésicos dos corticóides são geralmente atribuídos à supressão de múltiplas vias de sinalização envolvidas na resposta inflamatória que leva à diminuição dos níveis de prostaglandinas, prostaciclina e leucotrienos, os quais são mediadores químicos capazes de sensibilizar as terminações nervosas livres. Entretanto, esse grupo de medicamentos tem demonstrado ser ineficaz no controle da dor pós-operatória em cirurgia oral quando administrado individualmente, uma vez que, nas doses usuais, não reduzem o número de prostaglandinas o suficiente para atenuar a sensibilização periférica dos nociceptores (Markiewicz et al., 2008).

Dionne et al. (2003) avaliaram o efeito analgésico e antiinflamatório da dexametasona através de uma sonda de microdiálise implantada no local da intervenção cirúrgica para detectar os níveis de prostaglandinas. Constatou-se uma redução significativa desse mediador inflamatório nas horas seguintes ao

procedimento cirúrgico, porém insuficientes para diminuir a dor de origem inflamatória.

Au et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática sobre estudos em que foram utilizadas associações de medicamentos para o controle da dor após exodontias de terceiros molares e identificaram que os efeitos adversos foram em sua maioria relacionados ao uso dos opióides, com destaque para a sonolência, tontura, dor de cabeça e náusea. Dentre esses estudos, a náusea foi o efeito adverso mais comum, apresentando incidências que variam entre 2,4 a 55% dos casos.

A tabela 5.11 e tabela 5.13 demonstram os sintomas mais observados em nosso estudo foram a sonolência e a náusea, tanto nos pacientes pertencentes ao GRUPO RESGATE como naqueles pertencentes ao GRUPO NÃO-RESGATE. As duas tabelas evidenciam também que apesar da baixa incidência geral, nas cirurgias onde foi utilizada a dosagem de 30mg do fosfato de codeína associado a 500mg da paracetamol houve uma maior incidência de náusea. Os efeitos colaterais não foram motivos de abandono da medicação por nenhum dos 47 pacientes do presente estudo.

As tabelas 5.12 e 5.14 identificam que tanto a náusea quanto a tontura estiveram mais presentes nos 3-4 primeiros dias de pós-operatório. Com base nesses resultados, surgem novos questionamentos de como devemos aprimorar a maneira de prescrever essa associação de medicamentos. Seguindo as diretrizes da escada analgésica da OMS que recomenda o trajeto descendente no controle da dor, e com base nos resultados encontrados no presente estudo, sugerimos a realização de uma nova pesquisa em que seriam utilizados a dosagem de 30mg do fosfato de codeína associado a 500mg paracetamol apenas nos primeiros 3 dias de pós-operatório, sendo esta medicação posteriormente substituída pela dosagem de 500mg de paracetamol, objetivando assim uma redução ainda maior dos efeitos colaterais, sem prejudicar a cobertura analgésica nos primeiros dias da recuperação do paciente.

Observamos ainda que a ocorrência dos efeitos colaterais foi diretamente proporcional ao consumo total de comprimidos bem como ao maior período de uso das medicações. A média de consumo total de comprimidos dos pacientes do gênero feminino foi de 35,93 e nos pacientes do gênero masculino foi de 36,59 comprimidos. Tal resultado também foi encontrado nos estudos de Osunde e

Saheeb (2015) que sugerem que o gênero não interfere na sensibilidade à dor após exodontias de terceiros molares.

A análise global de satisfação mostrou que 80,8% dos pacientes relataram melhor conforto quando utilizaram a dosagem de 30mg de fosfato de codeína associado a 500mg de paracetamol se comparados aos respectivos lados e apenas um (3,8%) paciente referiu dor semelhante nas cirurgias. Como foi demonstrado anteriormente, 26 pacientes não necessitaram utilizar a dose resgate e utilizaram apenas a dosagem de 500mg de paracetamol durante todo o pós-operatório. Esta informação ressalta que os resultados do presente estudo não discriminam os demais protocolos utilizados para o controle da dor; entretanto, soma-se ao cabedal de possibilidades terapêuticas nas cirurgias para exodontias de terceiros molares inferiores impactados.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados encontrados, concluímos que a dosagem de 30mg do fosfato de codeína associada a 500mg de paracetamol apresentou resultados favoráveis no controle da dor, associado a uma baixa incidência de efeitos colaterais, não causando abandono do tratamento, além de um nível elevado de satisfação do paciente.

REFERÊNCIAS¹

Alcântara CE, Falci SG, Oliveira-Ferreira F, Santos CR, Pinheiro ML. Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth randomized triple-blind clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Jan;43(1):93-8.

Alexander RE, Thronsdon RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000 Oct;90(4):406–15.

Antunes AA, Avelar RL, Martins Neto EC, Frota R, Dias E. Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg*. 2011 Dec;15(4):217-23.

Au AH, Choi SW, Cheung CW, Leung YY. The Efficacy and Clinical Safety of Various Analgesic Combinations for Post-Operative Pain after Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 8;10(6):e0127611.

Bailey E, Worthington HV, van Wijk A, Yates JM, Coulthard P, Afzal Z. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 12;12:CD004624.

Bauer HC, Duarte FL, Horliana AC, Tortamano IP, Perez FE, Simone JL, Jorge WA. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg*. 2013 Sep; 17(3):165-71.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria n.6, 29 janeiro 1999. Aprova a instrução normativa para estabelecer documentos, formulários e procedimentos na aplicação do regulamento técnico aprovado pela Portaria SVS/MS 344/98 que instituiu o regulamento técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. 1999 fev.:42-52.

Brescó-Salinas M, Costa-Riu N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Jan;11(1):E70-5.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Brown JD, Daniels SE, Bandy DP, Ko AT, Gammaitoni A, Mehta A, Boice JA, Losada MC, Peloso PM. Evaluation of multiday analgesia with etoricoxib in a double-blind, randomized controlled trial using the postoperative third-molar extraction dental pain model. *Clin J Pain*. 2013 Jun;29(6):492-8.

Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Jun;90(12):5391-3.

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed, New York: Mc Graw-Hill Education; 2011. p-1808.

Carvalho MF, Marlière DAA, D'Addazio PSS, Chaves MGAM, NMSP Assis. Level of information and therapeutic behavior of students and dentists about corticosteroids. *Odontol Clín Cient*. 2010 Jul/Sep;9(3):229-34.

Chaudhary PD, Rastogi S, Gupta P, Niranjana Prasad Indra B, Thomas R, Choudhury R. Pre-emptive effect of dexamethasone injection and consumption on post-operative swelling, pain, and trismus after third molar surgery. A prospective, double blind and randomized study. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015 Jan-Apr;5(1):21-7.

Cecchetti MM, Negrato GV, Peres MP, Deboni MC, Naclério-Homem Mda G. Analgesic and adjuvant anesthetic effect of submucosal tramadol after mandibular third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Mar;117(3):e249-54.

Chang DJ, Bird SR, Bohidar NR, King T. Analgesic efficacy of rofecoxib compared with codeine/acetaminophen using a model of acute dental pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Oct;100(4):74-80.

Contar CM, de Oliveira P, Kanegusuku K, Berticelli RD, Azevedo Alanis LR, Machado MA. Complications in third molar removal: a retrospective study of 588 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Jan;15(1):74-8.

Darawade DA, Kumar S, Mehta R, Sharma AR, Reddy GS. In search of a better option: dexamethasone versus methylprednisolone in third molar impaction surgery. *J Int Oral Health*. 2014 Nov-Dec;6(6):14-7.

Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE, Boice J, Losada MC, Liu H, Mehta A, Peloso PM. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. *Clin J Pain*. 2011 Jan;27(1):1-8.

Denisco RC, Kenna GA, O'Neil MG, Kulich RJ, Moore PA, Kane WT, Mehta NR, Hersh EV, Katz NP. Prevention of prescription opioid abuse: the role of the dentist. *J Am Dent Assoc.* 2011 Jul;142(7):800-10.

Desjardins PJ, Black PM, Daniels SE, Bird SR, Petruschke RA, Chang DJ, Smugar SS, Tershakovec AM. A double-blind randomized controlled trial of rofecoxib and multidose oxycodone/acetaminophen in dental impaction pain. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Aug;65(8):1624-32.

Dionne RA, Gordon SM, Rowan J, Kent A, Brahim JS. Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):997-1003.

Gatoulis SC, Voelker M, Fisher M. Assessment of the efficacy and safety profiles of aspirin and acetaminophen with codeine: results from 2 randomized, controlled trials in individuals with tension-type headache and postoperative dental pain. *Clin Ther.* 2012 Jan; 34(1):138-48.

Hass DA. An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2002 Oct;68(9):546-51.

Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res.* 2011 Nov;63 Suppl 11:S240-52.

Heir GM. The emerging specialty of orofacial pain. *J Indian Prosthodont Soc.* 2013 Sep;13(3):140-1.

Herrera-Briones FJ, Prados Sánchez E, Reyes Botella C, Vallecillo Capilla M. Update on the use of corticosteroids in third molar surgery: systematic review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 Nov;116(5):e342-51.

Herlich A. Anesthetic emergencies in oral surgery: malignant hyperthermia, endocrinopathy, and neurologic events. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013 Aug;25(3):507-14, vii.

International Association for Study of Pain (IASP). IASP Taxonomy. Pain [internet]. 2015 [Cited 2012 May 22]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Pain>.

Ivanoff CS, Hottel TL. A four-tier problem-solving scaffold to teach pain management in dental school. *J Dent Educ*. 2013 Jun;77(6):723-31.

Jerjes W, Upile T, Nhembe F, Gudka D, Shah P, Abbas S, McCarthy E, Patel S, Mahil J, Hopper C. Experience in third molar surgery: an update. *Br Dent J*. 2010 Jul 10;209(1):E1.

Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther*. 2004 Jul;26(7):1037-45.

Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993 Nov;77(5):1048-56.

Keller CE, Ashrafioun L, Neumann AM, Van Klein J, Fox CH, Blondell RD. Practices, perceptions, and concerns of primary care physicians about opioid dependence associated with the treatment of chronic pain. *Subst Abus*. 2012;33(2):103-13.

Kirkwood B, Sterne J. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. 512 p.

Klongnoi B, Kaewpradub P, Boonsiriseth K, Wongsirichat N. Effect of single dose preoperative intramuscular dexamethasone injection on lower impacted third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;41(3):376-9.

Kurita GP, Benthien KS, Nordly M, Mercadante S, Klepstad P, Sjøgren P; THE EUROPEAN PALLIATIVE CARE RESEARCH COLLABORATIVE (EPCRC). The evidence of neuraxial administration of analgesics for cancer-related pain: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Feb 13; [Epub ahead of print].

Lago-Méndez L, Diniz-Freitas M, Senra-Rivera C, Gude-Sampedro F, Rey JMG, García-García A. Relationships between surgical difficulty and postoperative pain in lower third molar extractions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 May;65(5):979-83.

Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. *Cancer*. 2002 Mar;94(6):1836-53.

Litkowski LJ, Christensen SE, Adamson DN, Van Dyke T, Han SH, Newman KB. Analgesic efficacy and tolerability of oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg compared with those of oxycodone 5 mg/acetaminophen 325 mg and hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 500 mg in patients with moderate to severe postoperative pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, parallel-group study in a dental pain model. *Clin Ther*. 2005 Apr;27(4):418-29.

Malamed SF. *Handbook of local anesthesia*. 6th ed. St.Louis: Elsevier Health Sciences; 2014.

Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Sep;66(9):1881-94.

Martins RT, Almeida DB, Monteiro FMR, Kowacs PA, Ramina R. Opioid receptors to date. *Rev Dor*. 2012 Jan-Mar;13(1):75-9.

Mattia C, Coluzzi F. A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(3):507-16.

McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models*. 2nd ed. London: Chapman and Hall, 1989.

Mehlisch DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc*. 2002 Jul;133(7):861-71.

Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1046-51.

Moore RA, Straube S, Paine J, Derry S, Mc Quay HJ. Minimum efficacy criteria for comparisons between treatments using individual patient meta-analysis of acute pain trials: examples of etoricoxib, paracetamol, ibuprofen, and ibuprofen/paracetamol combinations after third molar extraction. *Pain*. 2011 May;152(5):982-9.

Mutlu I, Abubaker AO, Laskin DM. Narcotic prescribing habits and other methods of pain control by oral and maxillofacial surgeons after impacted third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Sep;71(9):1500-3.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim, CJ, Wasserman W. Applied linear statistical models. 4th ed. Illinois: Richard D. Irwing; 1996.

Osunde OD, Saheeb BD. Effect of age, sex and level of surgical difficulty on inflammatory complications after third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015 Mar;14(1):7-12.

Pell GJ, Gregory GT. Impacted third molars: classification and modified technique for removal. *Dent Digest.* 1933;39:330-8.

Phero JC, Becker D. Rational use of analgesics combinations. *Dent Clin North Am.* 2002 Oct;46(4):691-705.

Pogatzki-Zahn E, Chandrasena C, Schug SA. Nonopioid analgesics for postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014 Oct;27(5):513-9.

Pozos AJ, Martinez R, Aguirre P, Perez J. The effects of tramadol added to articaine on anesthesia duration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Nov;102(5):614-7.

Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther.* 2001 Aug;26(4):257-64.

Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast Reconstr Surg.* 2014 Oct;134(4 Suppl 2):85S-93S.

Rossi S. Australian Medicines Handbook. 1st ed. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Limited; 2004.

Seymour RA, Blair GS, Wyatt FAR. Post-operative dental pain and analgesic efficacy. Part I. *Br J Oral Surg.* 1983 Dec;21(4):290-7.

Siddiqi A, Morkel JA, Zafar S. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial using split-mouth technique. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Feb;39(2):107-14.

Sirin Y, Humphris G, Sencan S, Firat D. What is the most fearful intervention in ambulatory oral surgery? Analysis of an outpatient clinic. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Oct;41(10):1284-90.

Snyder M, Shugars DA, White RP, Phillips C. Pain medication as an indicator of interference with lifestyle and oral function during recovery after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Aug;63(8):1130-7.

Su N, Liu Y, Yang X, Shi Z, Huang Y. Efficacy and safety of mepivacaine compared with lidocaine in local anaesthesia in dentistry: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Dent J*. 2014 Apr;64(2):96-107.

Tylenol®: fosfato de codeína, paracetamol. [Bula]. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda; 2012.

Voskopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*. 2010 Dec;105 Suppl 1:i69-85.

Xu Q, Yaksh TL. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Aug;24(4):400-7.

Xue P, Wang J, Wu B, Ma Y, Wu F, Hou R. Efficacy of antibiotic prophylaxis on postoperative inflammatory complications in Chinese patients having impacted mandibular third molars removed: a split-mouth, double-blind, self-controlled, clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015 May;53(5):416-20.

Weil K, Hooper L, Afzal Z, Esposito M, Worthington HV, Van Wijk AJ, Coulthard P. Paracetamol para el alivio del dolor posterior a la extracción quirúrgica de la muela de juicio inferior. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2(3):CD004487.

WHO. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: World Health Organization 1996; 63p.

Winter GB. Principles of exodontia as applied to the impacted third molars: a complete treatise on the which clinical diagnosis and radiographics interpretation. 1st ed. St Louis: American medical books; 1926.

APÊNDICE A – Ficha de amostra dos pacientes que serão submetidos às cirurgias para exodontias dos terceiros molares impactados

Nº do paciente	Nome do paciente	Grupo de medicação (lado direito)	Grupo de medicação (lado esquerdo)
1	ACG	C	T
2	BSRP	C	T
3	GRR	T	C
4	NAR	C	T
5	JS	C	T
6	DAG	T	C
7	CSOM	C	T
8	KML	C	T
9	MMC	C	T
10	BCS	C	T
11	LFS	C	T
12	MMS	C	T
13	LFC	T	C
14	AVM	C	T
15	GCLJ	T	C
16	IC	T	C
17	RM	T	C
18	LSP	C	T
19	KRM	T	C
20	JCM	C	T
21	TMS	C	T
22	MFOS	T	C
23	ACSR	C	T
24	CAFS	C	T
25	VAC	T	C
26	JAM	T	C
27	RRL	C	T
28	ACC	C	T
29	ARE	C	T
30	MBO	T	C
31	COM	C	T
32	LMA	C	T
33	SCS	C	T
34	EGC	C	T
35	LGX	T	C
36	MFF	T	C
37	SGL	T	C
38	MCMS	T	C
39	MCSS	T	C
40	GFP	T	C
41	LAA	T	C
42	PBF	T	C

43	ACC	C	T
44	FH	T	C
45	GSL	T	C
46	MR	T	C
47	GL	T	C
48	LNМ	T	C
49	NCA	C	T
50	MCP	T	C
51	ACEB	C	T
52	CG	C	T

LEGENDA:

GRUPO CONTROLE (C): 500mg de paracetamol

GRUPO TESTE (T): 30mg do fosfato de codeína + 500mg do paracetamol

APÊNDICE B – Ficha cirúrgica

DESCRIÇÃO CIRÚRGICA

Número..... Nome do paciente:

Peso inicial:..... Peso final:.....

Data cirurgia:..... Nº do dente:.....

Horário de início da anestesia:.....

Horário início da cirurgia:..... Horário do término cirurgia:.....

Classificação de Pell e Gregory: Classificação de Winter:.....

Classificação de Pozos:.....

Quantidade de anestésico utilizado:tubetes

Intercorrências no transoperatório: ()Sim ()Não

Descrição:.....

Complicações pós-operatórias: () Sim ()Não

Descrição:

.....

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e esclarecido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

São Paulo - Brasil.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1. NOME DO PACIENTE:.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
 DATA DE NASCIMENTO:...../...../..... CPF.....
 ENDEREÇO.....Nº.....APTO:.....
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:.....TELEFONE:.....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Eficácia analgésica do fosfato de codeína associado ao paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados

PESQUISADOR (RESPONSÁVEL): Maria da Graça Naclério-Homem

CARGO/FUNÇÃO: Professora responsável pela área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facias do Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas da Faculdade de Odontologia da USP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE ODONTOLOGIA: CROSP1264

2º PESQUISADOR OU CO-PESQUISADOR: Matheus Furtado de Carvalho

CARGO/FUNÇÃO: Estagiário do curso de Pós-graduação (Doutorado) em Ciências Odontológicas da Faculdade de Odontologia da USP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE ODONTOLOGIA: CROMG36597

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

() SEM RISCO (x) RISCO MÍNIMO () RISCO MÉDIO
 () RISCO BAIXO () RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA

A. JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA:

As dores orofaciais são responsáveis por grande parte das consultas odontológicas. Objetiva-se avaliar a eficácia analgésica do uso da associação de 30mg do fosfato de codeína associado a 500mg de paracetamol para o controle da dor após exodontias de terceiros molares inferiores impactados. Em um dos lados, o paciente receberá inicialmente 500mg de paracetamol no pós-operatório imediato

podendo esta medicação ser substituída pela associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg do paracetamol em caso de dor (grupo T). Contralateralmente, em outro tempo cirúrgico, o mesmo paciente receberá imediatamente a associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg do paracetamol durante o pós-operatório (grupo P).

B. OS DESCONFORTOS, RISCOS POSSÍVEIS E OS BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os efeitos colaterais mais frequentes observados com o uso da codeína incluem tontura, sedação, náusea e vômito. Também pode ocorrer em raros casos: euforia, disforia, constipação e prurido. Alguns desses efeitos colaterais podem ser aliviados se o paciente permanecer deitado. O paracetamol em doses maciças pode causar hepatotoxicidade em alguns pacientes. Os sintomas iniciais que se seguem a uma dose com potencial hepatotóxico podem incluir: náusea, vômito, diaforese e mal estar geral. Hipotensão arterial, arritmia cardíaca, icterícia, insuficiência renal e hepática também são observados. A codeína em superdosagem provoca depressão respiratória, sonolência progressiva, flacidez da musculatura esquelética, algumas vezes bradicardia e hipotensão e nas formas mais graves pode determinar o colapso circulatório. As primeiras medidas a serem tomadas nos casos de superdose incluem lavagem gástrica ou indução ao vômito com xarope de ipeca, sendo necessário o encaminhamento do paciente a um serviço médico de urgência.

Dentre as sequelas pós-operatórias podemos destacar o edema facial, diminuição da amplitude de abertura bucal e sensação de dormência temporária ou até mesmo definitiva do lábio inferior e língua, variando de acordo com o grau de lesão do nervo mandibular. Há ainda o risco de ocorrer sangramentos ou até mesmo hemorragias, solucionadas com auxílio de compressas locais, hemostáticos, gelo em face e repouso físico. Previamente às cirurgias, todos os pacientes realizarão exame radiográfico para a localização do dente impactado, objetivando evitar as possíveis sequelas cirúrgicas.

O paracetamol é indicado para o alívio de dores de intensidade leve enquanto que a codeína associada ao paracetamol é indicado para o alívio de dores de grau moderado a intenso, ou seja, ambos proporcionam algum tipo de analgesia ao paciente. No entanto sabe-se que esses medicamentos apresentam inúmeros efeitos colaterais que incluem tontura, sedação, náusea, vômito, euforia, disforia, constipação, prurido e até mesmo hipotensão arterial, arritmia cardíaca, icterícia, insuficiência renal e hepática. Portanto, há a necessidade de acompanhar o período crítico da recuperação pós-operatória dos pacientes submetidos às exodontias de terceiros molares impactados a fim de comprovar a eficácia da associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg de paracetamol como um protocolo racional e controlado de prescrição, capaz de proporcionar conforto ao paciente, sem o inconveniente das superdosagens e consequentemente das reações adversas.

C. MÉTODOS ALTERNATIVOS EXISTENTES

Os métodos alternativos à realização da cirurgia consistem em tratar as complicações recorrentes através de curetagem local e uso de medicamentos.

D. FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA, ASSIM COMO OS SEUS RESPONSÁVEIS

Todos os pacientes terão o retorno ambulatorial agendado após uma semana para remoção da sutura e acompanhamento do processo de cicatrização. Os

pacientes serão orientados a procurar o cirurgião bucomaxilofacial (durante toda a semana) em caso de desconforto após a cirurgia. Diante de qualquer intercorrência, os pesquisadores deste protocolo se responsabilizam pelo atendimento complementar.

E. GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS, ANTES E DURANTE O CURSO DA PESQUISA SOBRE A METODOLOGIA, INFORMANDO A POSSIBILIDADE DE INCLUSÃO EM GRUPO CONTROLE OU PLACEBO

O paciente que participar da pesquisa poderá ser esclarecido a qualquer momento que desejar sobre o experimento. Os pacientes terão os dois terceiros molares inferiores (direito e esquerdo) extraídos em tempos distintos, sendo que em um dos lados, o paciente receberá inicialmente 500mg de paracetamol no pós-operatório imediato podendo esta medicação ser substituída pela associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg do paracetamol em caso de dor (grupo T). Contralateralmente, em outro tempo cirúrgico, o mesmo paciente receberá imediatamente a associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg do paracetamol durante o pós-operatório (grupo P). Os pacientes serão escolhidos ao acaso e o cirurgião não saberá em qual lado será utilizada as medicações supracitadas.

F. A LIBERDADE DO SUJEITO SE RECUSAR A PARTICIPAR OU RETIRAR SEU CONSENTIMENTO EM QUALQUER FASE DA PESQUISA, SEM PENALIZAÇÃO ALGUMA E SEM PREJUÍZO AO SEU CUIDADO

O paciente tem seu direito resguardado de recusar a participar ou retirar o seu consentimento a qualquer momento da pesquisa, sem que haja penalizações ou prejuízos ao seu tratamento.

G. GARANTIA DO SIGILO QUE ASSEGURE A PRIVACIDADE DOS SUJEITOS QUANTO AOS DADOS CONFIDENCIAIS ENVOLVIDOS NA PESQUISA

Os dados obtidos nesta pesquisa são sigilosos, mantendo assim a privacidade do paciente.

H. FORMAS DE RESSARCIMENTO DAS DESPESAS DECORRENTES DA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA

Não há ressarcimento de qualquer despesa decorrentes da participação do sujeito nesta pesquisa.

I. FORMAS DE INDENIZAÇÃO DIANTE DE EVENTUAIS DANOS DECORRENTES DA PESQUISA

Não há forma de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. ACESSO, A QUALQUER TEMPO, ÀS INFORMAÇÕES SOBRE PROCEDIMENTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS RELACIONADOS À PESQUISA, INCLUSIVE PARA DIRIMIR EVENTUAIS DÚVIDAS.

O (A) senhor (a) poderá a qualquer momento perguntar aos profissionais envolvidos sobre o que esta sendo realizados, seus riscos e benefícios. Também terá acesso sempre que quiser dos resultados dos exames para esclarecer dúvidas.

2. LIBERDADE DE RETIRAR SEU CONSENTIMENTO A QUALQUER MOMENTO E DE DEIXAR DE PARTICIPAR DO ESTUDO, SEM QUE ISTO TRAGA PREJUÍZO À CONTINUIDADE DA ASSISTÊNCIA.

O (A) senhor (a) poderá a qualquer momento desistir de participar do estudo sem acarretar na interrupção do seu tratamento medico e ou odontológico de rotina na Instituição

3. SALVAGUARDA SIGILO E PRIVACIDADE.

Os resultados de exames e o tratamento feito são sigilosos, mantendo assim a privacidade do paciente.

4. DISPONIBILIDADE DE ASSISTÊNCIA POR EVENTUAIS DANOS À SAÚDE, DECORRENTES DA PESQUISA:

Qualquer complicação pós-operatória que ocorra em consequência do tratamento realizado será tratada em caráter de urgência ou dentro da rotina do cirurgião bucomaxilofacial.

5. VIABILIDADE DE INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS À SAÚDE DECORRENTES DA PESQUISA.

Não existe.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Maria da Graça Naclério-Homem: Av. Prof. Lineu Prestes, 2227, Cidade Universitária, São Paulo - SP, CEP: 05508-000 Tel: (11) 30917887

Matheus Furtado de Carvalho: Rua São Mateus, 270 – Apto: 601 – São Mateus – Juiz de Fora MG, CEP:36025000 Tel: (32) 32356322 / Celular: (32)88113967

Se houver dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia (Av. Lineu Prestes 2227, 05508-000 São Paulo, telefone 30917960 ou pelo e-mail cepfo@usp.br)

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

Agradecemos a colaboração de cada um dos pacientes participantes da pesquisa.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente informado e esclarecido pela equipe pesquisadora ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa: Eficácia analgésica da associação do fosfato de codeína e paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados

, de de 2014.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do co-pesquisador

APÊNDICE D – Ficha pós-operatória

DESCRIÇÃO PÓS-CIRÚRGICA

Nome do paciente:..... Idade:.....

Data da cirurgia:..... Nº do dente:.....

Horário do término da cirurgia:.....

Horário do término da anestesia dos tecidos moles:

Quantifique a dor que você sente no momento, em uma escala de 0 a 10, na qual a nota zero corresponde a nenhuma dor e a nota 10 corresponde à máxima dor que você já sentiu.

Identifique o consumo de analgésicos durante o pós-operatório de 07 dias.

1. **Imediatamente** após o término da cirurgia

0	_____	10
Sem Dor		Máxima Dor

2. **02 horas** após o término da cirurgia:

0	_____	10
Sem Dor		Máxima Dor

3. **24horas** após o término da cirurgia:

0	_____	10
Sem Dor		Máxima Dor

Consumo de analgésicos durante todo dia:

Hora				
Frasco				
Nº comprimidos				

4. **48 horas** após o término da cirurgia:

0		10
Sem Dor		Máxima Dor

Consumo de analgésicos durante todo o dia:

Hora				
Frasco				
Nº comprimidos				

5. **72 horas** após o término da cirurgia:

0		10
Sem Dor		Máxima Dor

Consumo de analgésicos durante todo o dia:

Hora				
Frasco				
Nº comprimidos				

6. **96 horas** após o término da cirurgia:

0		10
Sem Dor		Máxima Dor

Consumo de analgésicos durante todo o dia:

Hora				
Frasco				
Nº comprimidos				

7. **120 horas** após o término da cirurgia:

0		10
Sem Dor		Máxima Dor

Consumo de analgésicos durante todo o dia:

Hora				
Frasco				
Nº comprimidos				

8. **144 horas** após o término da cirurgia:

0		10
Sem Dor		Máxima Dor

Consumo de analgésicos durante todo o dia:

Hora				
Frasco				
Nº comprimidos				

9. **168 horas** após o término da cirurgia:

0		10
Sem Dor		Máxima Dor

Consumo de analgésicos durante todo o dia:

Hora				
Frasco				
Nº comprimidos				

10- Caso tenha ingerido alguma medicação analgésica ou dose adicional para controle de dor após a cirurgia, identifique:

Dia/Hora				
Frasco				
Nº comprimidos				

11-Marcar com a letra X a presença de alguma reação adversa durante o pós-operatório de 7 dias.

Reações adversas	1º Dia	2º Dia	3º Dia	4º Dia	5º Dia	6º Dia	7º Dia
Tontura (tonteira)							
Náusea (vontade de vomitar)							
Vômito							
Hipotensão (pressão baixa)							
Sonolência							
Flacidez (fraqueza muscular)							
Depressão respiratória (diminuição da frequência respiratória)							
Arritmia (alteração do ritmo do coração)							
Euforia (agitação)							
Constipação (intestino preso)							
Prurido (coceira)							
Outros							

12-Qual o dia em que se sentiu confiante para retornar à suas atividades diárias e qual a sua profissão?_____

13-Qual foi o melhor pós-operatório? () 1ª exodontia () 2ª exodontia

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do pesquisador

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eficácia analgésica do fosfato de codeína em associação com o paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados

Pesquisador: Maria da Graça Naclério-Homem

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 12525913.3.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 317.632

Data da Relatoria: 26/06/2013

Apresentação do Projeto:

Segundo a International Association for Study of Pain, a dor é definida como uma sensação ou experiência emocional desagradável, causada por um dano tecidual real ou potencial e descrita em termos de tal dano. As cirurgias odontológicas, e em especial, a cirurgia para a exodontia dos terceiros molares inferiores impactados apresenta-se como um dos procedimentos mais predisponentes à dor, justificando os inúmeros estudos em busca da eficácia de fármacos que proporcionem maior conforto aos pacientes no período de pós-operatório. Dentre os fármacos pertencentes ao grupo de analgésicos encontramos a associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg de paracetamol, medicamento que agrega uma substância química de ação central (codeína) com outro fármaco de ação predominantemente periférica (paracetamol), sendo indicado para o alívio de dores de grau moderado e intenso (TYLEX®, 2012). Alguns estudos já compararam a eficácia analgésica da associação da codeína + paracetamol com diversos fármacos em cirurgias de terceiros molares impactados. Entretanto, não são encontrados estudos em que o paciente seja grupo controle de si mesmo, avaliando a eficácia da dosagem de 30mg do fosfato de codeína associado a 500mg de paracetamol no pós-operatório de exodontias de terceiros molares impactados. Observa-se também uma carência de estudos com padronização das doses, dosagens, período de administração e efeitos colaterais desta

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 317.632

associação medicamentosa.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia analgésica de 30mg do fosfato de codeína em associação com 500mg do paracetamol após exodontia de terceiros molares inferiores impactados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão relacionados ao aumento de dor pós-operatória e a ocorrência de hipersensibilidade ao fármaco e são controlados e previstos. Os benefícios são justificados com a possibilidade do uso de um medicamento que dê maior conforto pós-operatório ao paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa propõe uso de medicamentos diferentes em 2 cirurgias no mesmo paciente em momentos distintos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

1- Folha de rosto.

2- Projeto de Pesquisa.

Todas as solicitações feitas pelos CEP foram cumpridas.

Recomendações:

O projeto atual foi reformulado de acordo com a última solicitação do CEP, tendo sido adequado o cronograma da pesquisa e a tabela de recursos financeiros. Assim sendo, recomendo a aceitação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 317.632

SAO PAULO, 26 de Junho de 2013

Assinador por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br

ANEXO B – Carta de autorização das Secretarias Municipais de Saúde de Leopoldina e de Além Paraíba e carta de autorização da Clínica Odontológica da FOUSP para realização da pesquisa

Secretaria Municipal de Saúde de Leopoldina

Av. Getúlio Vargas, 61 - Centro –Tel.: (32)3449-2400
Fax: (32) 3449-2400 – CEP 36700-000
Leopoldina – Minas Gerais

CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Eu, Lúcia Helena Fernandes Gama, Secretária de Saúde da Prefeitura Municipal de Leopoldina, tenho ciência e autorizo a realização da pesquisa intitulada “Eficácia analgésica do fosfato de codeína em associação com o paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados” de responsabilidade do pesquisador Matheus Furtado de Carvalho, sob orientação da Prof (a). Dra. Maria das Graças Naclério-Homem, a ser realizada no Centro de Especialidades Odontológicas da Prefeitura Municipal de Leopoldina, não havendo nenhuma oposição com relação a sua realização.

Este trabalho tem por objetivo determinar a eficácia de mais uma alternativa analgésica após a exodontia de terceiros molares impactados, por meio do uso controlado da associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg de paracetamol, a fim de proporcionar maior conforto e menos reações adversas ao paciente. Em um dos lados, o paciente receberá inicialmente 500mg de paracetamol no pós-operatório imediato podendo esta medicação ser substituída pela associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg do paracetamol em caso de dor (grupo T). Contralateralmente, em outro tempo cirúrgico, o mesmo paciente receberá imediatamente a associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg do paracetamol durante o pós-operatório (grupo P). As cirurgias serão realizadas por um mesmo cirurgião bucomaxilofacial.

O paciente tem seu direito resguardado de recusar a participar ou retirar o seu consentimento a qualquer momento da pesquisa, sem que haja penalizações ou prejuízos ao seu tratamento. Os dados obtidos nesta pesquisa são sigilosos, mantendo assim a privacidade do paciente. A pesquisa será realizada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Leopoldina, 09 de janeiro de 2013

Lúcia Helena Fernandes Gama
Secretária de Saúde da Prefeitura Municipal de Leopoldina

PREFEITURA MUNICIPAL DE ALÉM PARAÍBA/MG
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

CARTA DE AUTORIZAÇÃO

Eu, **Húbson Freitas**, Secretário de Saúde da Prefeitura Municipal de Além Paraíba, tenho ciência e autorizo a realização da pesquisa intitulada "Eficácia analgésica do fosfato de codeína em associação com o paracetamol após exodontias de terceiros molares inferiores impactados" de responsabilidade do pesquisador Matheus Furtado de Carvalho, sob orientação da Profa. Dra. Maria da Graça Naclério-Homem, a ser realizada no Centro de Especialidades Odontológicas da Prefeitura Municipal de Além Paraíba, não havendo nenhuma oposição com relação a sua realização.

Este trabalho tem por objetivo determinar a eficácia de mais uma alternativa analgésica após a exodontia de terceiros molares impactados, por meio do uso controlado da associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg de paracetamol, a fim de proporcionar maior conforto e menos reações adversas ao paciente. Em um dos lados, o paciente receberá inicialmente 500mg de paracetamol no pós-operatório imediato podendo esta medicação ser substituída pela associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg do paracetamol em caso de dor (grupo T). Contralateralmente, em outro tempo cirúrgico, o mesmo paciente receberá imediatamente a associação de 30mg do fosfato de codeína + 500mg do paracetamol durante o pós-operatório (grupo P). As cirurgias serão realizadas por um mesmo cirurgião bucomaxilofacial.

O paciente tem seu direito resguardado de recusar a participar ou retirar o seu consentimento a qualquer momento da pesquisa, sem que haja penalizações ou prejuízos ao seu tratamento. Os dados obtidos nesta pesquisa são sigilosos, mantendo assim a privacidade do paciente. A pesquisa será realizada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Além Paraíba, 22 de outubro de 2013

Húbson Freitas

Secretário de Saúde da Prefeitura Municipal de Além Paraíba

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
CLÍNICA ODONTOLÓGICA

AUTORIZAÇÃO DE PESQUISA NA CLÍNICA ODONTOLÓGICA

TÍTULO DA PESQUISA: Eficácia analgésica do fósforo de eodina em associação com o paracetamol após extrações de dentes molares inferiores impactados

PESQUISADORES: Profa. Dra. Maria da Graça Nairino-Hann
Mathheus Fundado de Carvalho

ORIENTADOR/PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Profa. Dra. Maria da Graça Nairino-Hann

OBJETIVO PRINCIPAL DA PESQUISA: avaliar a eficácia analgésica do fósforo de eodina em associação com o paracetamol após extrações de dentes molares inferiores impactados

Autorizo a utilização da Clínica Odontológica para a pesquisa acima descrita.

São Paulo, 4/4/2013

Prof. Dr. Carlos Alberto Adde
Supervisor de Seção Técnico-Científica da Clínica Odontológica

Obs. 1: Caso necessite utilizar prontuários e/ou atendimento a pacientes, a solicitação deverá ser feita oficialmente a Seção de Apoio ao Paciente.

Obs. 2: Lembramos da necessidade da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa trazendo cópia do parecer e assinalando os dias de utilização da Clínica Odontológica para a pesquisa.

S. Paulo, 3/4/2013 Nome: Maria da Graça Nairino-Hann Ass: [assinatura]
(nome e assinatura do orientador/pesquisador responsável)

Dia e horário da utilização da clínica para a pesquisa citada acima após aprovação