UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

PAULO ZUPELARI GONÇALVES

Eficácia do anti-inflamatório não-esteroidal diclofenaco associado ou não ao opioide codeína para controle da dor, edema e trismo no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores com alto grau de dificuldade

BAURU
2016

PAULO ZUPELARI GONÇALVES

Eficácia do anti-inflamatório não-esteroidal diclofenaco associado ou não ao opioide codeína para controle da dor, edema e trismo no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores com alto grau de dificuldade

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Estomatologia e Biologia Oral.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos

Versão Corrigida

BAURU
2016

G586e Zupelari-Gonçalves, Paulo
Eficácia do anti-inflamatório não-esteroidal diclofenaco associado ou não ao opioide codeína para controle da dor, edema e trismo no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores com alto grau de dificuldade/Paulo Zupelari Gonçalves. – Bauru, 2016.
88 p. : il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos

Nota: A versão original desta dissertação encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 811.431
Data: 24/09/2014

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha amada esposa **Marina Morettin Zupelari**. Uma mulher incrível, por quem me apaixono cada dia mais. Hoje somos uma família. Lutamos juntos por nossos ideais. Nos ajudamos. Torcemos e rezamos um pelo outro. Somos amigos. Somos confidentes. Somos cúmplices. Somos felizes. Te amo.

Dedico aos meus pais, **Dejair Gonçalves** e **Giselda Zupelari Gonçalves**, que foram e sempre serão meu norte. Referência de integridade. De responsabilidade. De carinho. De amor. Tenho muito orgulho de vocês. E me espelho a cada manhã nos caminhos que vocês traçaram. Amo vocês.

Dedico este trabalho à minha irmã **Renata Zupelari Gonçalves** e ao meu cunhado **Jorge Soufein Junior**, por toda confiança que depositaram em mim durante todos esses anos, por todo apoio, pelo companheirismo em nossos encontros e por ouvirem tão atentamente todo meu entusiasmo com a pesquisa. Amo vocês.

Dedico este trabalho à toda minha **família** que sempre me acompanha e me incentiva. Vocês são muito importantes para mim e todos os dias agradeço pela maravilhosa união que temos e que sabemos aproveitar todos os dias. Muito obrigado queridos tios **João Ferreira do Amaral** e **Zuleica Ferreira do Amaral**, **João Gilfredo Alemar Junior** e **Marcia Zupelari Niyas**, **Dorival Rocha Lima** e **Ivani Rocha Lima**, e **Ivone Panelli**.

Dedico este trabalho aos meus queridos primos **Paula Ferreira do Amaral** e **Débora Ferreira do Amaral**, **Marcelo Zupelari Niyas** e **Soraya Zupelari Niyas**, **Douglas Lima** e **Guilherme Lima**, e **Erika Panelli**.

Finalmente, e com muito orgulho e alegria, dedico este trabalho ao meu avô **Gregório Gonçalves** por todo seu carinho e amor. Por ser um grande amigo. Feliz, leve e um verdadeiro exemplo de vida a ser seguida!!

Dedico este trabalho com amor aos meus queridos avós que já não estão mais aqui fisicamente, mas que tenho muito amor e carinho **Renato Zupelari** e **Irene Zupelari**, e **Cláudia Monari Gonçalves**.

AGRADECIMENTOS

Nada em minha vida seria possível se Deus não estivesse sempre ao meu lado. Sempre digo que tenho um acordo com Deus: Faço o meu melhor aqui embaixo. Procuro ser justo e ético. Ajudo os outros em minha vida pessoal e profissional. Enfrento os problemas com força e com vontade para resolver todos e cada um deles. E o que simplesmente não está em minha alçada, deixo em Sua responsabilidade. Ele nunca me deixou na mão.

Agradeço profundamente ao meu orientador Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos por me mostrar o que é um verdadeiro professor. Por nos ensinar que o amor a uma profissão exige suor, determinação, dedicação, esforço e persistência e que absolutamente todos nós podemos chegar aonde almejamos! Mas que para isso temos que caminhar e sair do lugar. O senhor é um grande mestre! Um grande amigo! Um grande padrinho! E um excelente cirurgião! Muito obrigado!

Agradeço ao Prof. Dr. Flávio Cardoso de Faria da Farmacologia, à Profa. Dra. Lucimara Teixeira das Neves, da disciplina de Fundamentos de Genética e ao professor Dr. Leonardo Bonjardim da Fisiologia que além de grandes pesquisadores são grandes amigos! Pois sempre estiveram comigo, me orientando, me guiando, e principalmente, rindo comigo e transformando esse mundo em algo melhor e mais leve!

Agradeço à grande companheira de trabalho Dra. Adriana Maria Calvo, que sempre esteve ao meu lado, me ajudando, me orientando, e me mostrando os caminhos na pós-graduação, por transformar este período árduo de pesquisa em um momento alegre, divertido e positivo! Não tenho palavras para agradecer.

Ao grande Dr. Thiago José Dionísio, grande amigo! Grande professor! Grande pesquisador! Um grande homem! Não mede esforços para ajudar e fazer o bem! Sempre ético e persistente! Você me mostra todos os dias a força da determinação e do estudo! Muito obrigado.

À Dra. Elza Torres por todo esforço, pelo companheirismo, e pela dedicação. Ultrapassando muitas vezes seus horários de trabalho para nos ajudar a atingir esse objetivo tão complexo e ao mesmo tempo tão belo que foi nossa pesquisa.

À Viviane que sempre se dispôs e sempre nos ajudou durante todo o nosso percurso.

Aos meus colegas de mestrado Luis Fernando Simoneti e Giovana Weckwerth pela ajuda incondicional. Por estarem caminhando comigo lado a lado. Me ajudando absolutamente todos os dias. Desde o preparo das cirurgias até o pós-operatório dos pacientes. Me auxiliando na árdua tarefa de organizar as agendas, preparar os materiais, operar os casos, tabular os dados, por fim, por me ajudarem durante todo o processo. Apenas tenho a dizer: Muito Obrigado!!

Ao amigo Daniel Brozowski, pela grande ajuda durante a confecção do artigo e pelas muitas vezes que nos auxiliou durante as pesquisas. Muito obrigado por todas as risadas e por todas as nossas filosóficas discussões sobre todas as coisas!

À queridíssima Vera Lucia Rufino, a Veroca, por me ajudar muito e sempre. Por me lembrar dos prazos e das datas. E também dos relatórios e das datas. E dos certificados e das datas. E claro, por me lembrar das datas. Mas muito mais do que isso. Por me lembrar que a vida é feita para viver e para ser feliz! Muito obrigado por muitas conversas agradáveis e pelos bolos deliciosos. Você é uma grande amiga.

A todos os amigos da Farmacologia pelos incríveis momentos de descoberta. Como a ciência é maravilhosa. Vocês me mostram todos os dias o quanto é bonito a ciência desenvolvida em nossos laboratórios. Tenho muito orgulho de fazer parte deste time!

Ao professor Dr. Cláudio Maldonado Pastori, brilhante cirurgião com quem tenho a profunda gratidão de poder acompanhar e crescer na Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Só tenho agradecimentos ao senhor.

Agradeço profundamente à toda família de minha esposa, em nome do meu sogro José Maria Morettin e sogra Luiza Tavares de Souza Morettin, por todo amor e carinho em toda esta jornada! Muito obrigado

Ao meu grande amigo e padrinho Maurício Donalson Spin, pelos incontáveis momentos de alegria que vivemos todos os dias! Você é um grande irmão para mim.

A todos os meus amigos, de infância, e da atualidade de Jaú, de Bauru, dos Hospitais, das clínicas que frequento, por fim, todas as pessoas que de uma maneira ou de outra me fizeram ser quem sou hoje. E que me ensinam todos os dias um pouquinho mais sobre essa vida fabulosa. Muito obrigado.

Aos voluntários desta pesquisa. Que confiaram suas vidas no nosso trabalho. Que viajaram, esperaram, se submeteram aos procedimentos. Vocês nos ajudaram muito mais do que nós a vocês. Sempre aprendi um pouco com cada um de vocês. Muito obrigado. Sem vocês este trabalho seria impossível, e também, sem sentido.

Aos funcionários da FOB que direta ou indiretamente estão sempre envolvidos com nossas pesquisas, sendo sempre muito prestativos e prontos a nos ajudar, muito obrigado.

Meus mestres, agradeço por todo ensinamento desde a graduação. Sem todos vocês não teria concluído mais essa etapa da vida!

Agradeço à CAPES por financiar essa pesquisa e acreditar que eu posso gerar ciência para nosso país.

À USP, por ser esta inacreditável fonte de inspiração, cultura, crescimento, aprendizado, orgulho, amor, gratidão, enfim, por ser a USP. Tenho orgulho infinito de ser USPiano.

A todos vocês só tenho a dizer: MUITO OBRIGADO!!!!

“Fé em Deus e pé na tábua, que é pra frente que o carro canta”

Dr. Eng. Dejair Gonçalves

RESUMO

Eficácia do anti-inflamatório não-esteroidal diclofenaco associado ou não ao opioide codeína para controle da dor, edema e trismo no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores com alto grau de dificuldade

O controle da dor e inflamação após cirurgias bucais é normalmente realizado através do uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs); no entanto a combinação de opioides aos AINEs pode garantir uma melhor analgesia principalmente após cirurgias mais traumáticas. Apesar disso, poucos estudos têm comparado AINEs associados ou não aos opioides após cirurgias bucais e maxilo-faciais. Este estudo cruzado, randomizado e duplo-cego comparou a eficácia clínica no controle da dor, edema e trismo pós-operatório em 46 voluntários que consumiram randomicamente os medicamentos diclofenaco sódico (50 mg) associado à codeína (50 mg) e apenas diclofenaco sódico (50 mg) após extrações dos dois terceiros molares em posições complexas como alto grau de dificuldade cirúrgica. Os voluntários enquanto em uso do diclofenaco associado à codeína relataram dor pós-operatória significativamente menor em vários momentos (90 minutos ($p=0,043$), 2 horas ($p=0,014$), 3 horas ($p=0,001$), 5 horas ($p=0,010$), 10 horas ($p=0,005$), 12 horas ($p=0,006$) e 24 horas ($p=0,018$)) dentro das primeiras 24 horas após a cirurgia e também consumiram significativamente menos ($p=0,003$) medicação de resgate (paracetamol) ao longo do estudo, comparados com os valores expressos pelos mesmos voluntários enquanto em uso do diclofenaco apenas. Em conclusão, o diclofenaco sódico associado à codeína foi mais eficaz no controle da dor pós-operatória, enquanto que o trismo e o edema não apresentaram diferenças quando comparado com o diclofenaco sem codeína.

Palavras-chave: cirurgia oral, terceiros molares, dor, diclofenaco, codeína, AINEs, opioides.

ABSTRACT

Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory diclofenaco and its association to the opioid codeine for pain, swelling and trismus in in patients after invasive bilateral third molar extractions

Postoperative pain and inflammation after oral surgery is mostly managed using non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); however, opioids combined with NSAIDs may improve pain management in patients especially after traumatic oral surgery. Despite this, few studies have compared NSAIDs with and without opioids after oral and maxillofacial surgery. This randomized double-blinded crossover study compared the clinical efficacy for managing postoperative pain in 46 volunteers consuming either sodium diclofenac (50 mg) plus codeine (50 mg) or only sodium diclofenac (50 mg) after invasive surgeries for extraction of both lower third molar surgeries in different appointments. Volunteers reported significantly less postoperative pain at various time points (90 minutes ($p=0,043$), 2 hours ($p=0,014$), 3 hours ($p=0,001$), 5 hours ($p=0,010$), 10 hours ($p=0,005$), 12 hours ($p=0,006$) e 24 hours ($p=0,018$)) within 24 hours after surgery and also consumed significantly less ($p=0,003$) rescue medication (acetaminophen) throughout the study while consuming diclofenac plus codeine when compared to only taking NSAIDs. In conclusion, despite no difference between inflammation aspects, oral sodium diclofenac with codeine was more effective for managing postoperative pain when compared to diclofenac without codeine.

Keywords: oral surgery, third molar, pain, diclofenac, codeine, NSAIDs, opioids.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1	- Liberação de mediadores inflamatórios nos tecidos periféricos após dano tecidual (Rang et al.: Rang and Dale Pharmacology, 7e).....	19
Figura 2	- Caminho neural da dor no Sistema Nervoso Central (Rang et al.: Rang and Dale Pharmacology, 7e).....	20
Figura 3	- Classificação de Pell & Gregory. Adaptada de Peterson et al., 2005.....	32
Figura 4	- Classificação de Winter. Adaptada de Peterson et al., 2005.....	32
Figura 5	- Método utilizado por Üstün et al. (2003) para medida do edema facial.....	38
Figura 6	- Grau de dificuldade das cirurgias de terceiros molares inferiores realizadas sob anestesia local	44
Figura 7	- Qualidade da anestesia obtida para as cirurgias de terceiros molares inferiores para cada um dos medicamentos utilizados	45
Figura 8	- Quantidade de sangramento relatado pelo operador durante as cirurgias.....	46
Figura 9	- Valores aferidos da pressão arterial em diferentes fases da exodontia.....	47
Figura 10	- Valores de frequência cardíaca (em batimentos/min) em diferentes fases da exodontia	48
Figura 11	- Valores de oximetria (em concentração da saturação de O ₂) em diferentes fases da cirurgia.....	48

Figura 12 - Valores da temperatura (em graus Celsius) em no pré-operatório, pós-operatório de 2 dias e de 7 dias	49
Figura 13 - Qualidade da cicatrização aferida no sétimo dia de pós-operatório	50
Figura 14 - Quantidade de dor relatada pelo paciente no pós-operatório de 0; 0,25; 0,50; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 24; 48; 72 e 96 horas	52
Figura 15 - Avaliação Global da medicação relatada pelo paciente no pós-operatório	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Idade média dos pacientes da pesquisa.....	43
Tabela 2 - Latência (em segundos) do anestésico articaína 2% com adrenalina 1:200.000	44
Tabela 3 - Quantidade (em número) do anestésico articaína 2% que foi utilizada.....	45
Tabela 4 - Tempo de duração das cirurgias avaliado em minutos	46
Tabela 5 - Variação na abertura de boca (em milímetros) e a variação do edema (em milímetros) comparativamente com o pré- operatório do mesmo medicamento.....	49
Tabela 6 - Quantidade de comprimidos de paracetamol 500mg (em unidades), o tempo que se passou do final da cirurgia até o paciente fazer uso da primeira medicação de socorro (em horas), e a quantidade de dor relatada pelo paciente no momento da utilização da medicação de socorro.....	51
Tabela 7 - Opinião dos participantes da pesquisa acerca das medicações diclofenaco + codeína e diclofenaco.....	54

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	13
1.1	A dor: O que é e como se forma	18
1.2	Os AINEs – Anti-inflamatórios não esteroidais.....	20
1.3	Os opioides.....	21
1.4	Os AINEs e os opioides.....	22
1.5	Métodos de mensuração da dor, edema e trismo	23
2	PROPOSIÇÃO	25
3	MATERIAL E MÉTODOS	29
4	RESULTADOS.....	41
5	DISCUSSÃO	57
6	CONCLUSÕES	67
	REFERÊNCIAS.....	71
	ANEXOS	79

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

As extrações dentárias são os procedimentos cirúrgicos mais realizados na odontologia. São indicadas em caráter profilático, quando para evitar o aparecimento de possíveis complicações futuras, e também executadas em casos de pericoronarites agudas ou crônicas, presença de cistos ou tumores, problemas periodontais, lesões cariosas proximais com os segundos molares e absorção da raiz dos dentes adjacentes (CHIAPASCO, DE CICCIO e MARRONE, 1993; LOPES *et al.*, 1995; PETERSON *et al.*, 2013). Tal intervenção cirúrgica exige um tratamento medicamentoso pós-operatório que contorne a ocorrência de dor e edema a fim de que estas estabeleçam-se em um patamar aceitável pelo paciente, uma vez que a dor é uma ocorrência incapacitante de muitos procedimentos médicos, o seu controle assume, dessa maneira, uma das posições mais importantes na terapêutica proposta (BUI, SELDIN e DODSON, 2003).

Devido à reação inflamatória local, os pacientes geralmente relatam dor e apresentam trismo e edema facial. Estas ocorrências podem ser reduzidas por meio da ação dos AINES (VANE, 1971; SCHULTZE-MOSGAU *et al.*, 1995; MCGRATH *et al.*, 2003; USTUN *et al.*, 2003).

Um dos protocolos medicamentosos amplamente aceito envolve a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) como medicação de escolha para o alívio da dor pós-cirúrgica (CHIAPASCO, DE CICCIO e MARRONE, 1993; BENETELLO *et al.*, 2007; CALVO *et al.*, 2007; PETERSON *et al.*, 2013). Esta classe de medicamentos apresenta importante participação no controle da dor, além de serem responsáveis pelo controle do edema e do trismo em função da sua forma de atuação. É de fácil aquisição, costuma ser bem tolerado pelo organismo e tem fácil aceitação pelo paciente (CHIAPASCO, DE CICCIO e MARRONE, 1993;).

Os AINES exercem seu efeito terapêutico através da inibição das ciclooxigenases (COX), o que determina uma inibição da produção de prostaglandinas (SMITH e WILLIS, 1971; VANE, 1971). Os anti-inflamatórios tradicionais como diclofenaco, ibuprofeno e piroxicam são inibidores da ciclooxigenase-1 (COX-1) e da ciclooxigenase-2 (COX-2). Estes inibidores exercem

efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético (DESJARDINS, 1988; BAKER, 2002; CHAVEZ e DEKORTE, 2003).

Para a grande maioria dos procedimentos cirúrgicos realizados, os AINEs apresentam um efeito bastante satisfatório e suficiente para o controle da dor e do edema. Entretanto, quando se trata de extrações mais complexas, que exigem maiores manobras cirúrgicas, é observado um grau considerável de desconforto relatado pelos pacientes, tornando-se necessário a utilização de outros métodos de alívio da dor pós-operatória (MACLEOD *et al.*, 2002).

Uma das alternativas utilizadas para procedimentos mais traumáticos é a combinação entre AINEs e Opioides buscando uma proporção ótima entre a atuação periférica dos AINEs com a central e periférica dos Opioides (AU *et al.*, 2015).

Em um estudo realizado com 100 cirurgiões da Sociedade Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais, observou-se que a utilização de opioides para o controle da dor pós-operatória vem tomando proporções maiores e mais seguras e que gradativamente esta terapêutica vem se tornando a escolhida pela maioria dos cirurgiões. Observou-se que o período médio de prescrição desta classe de medicamentos foi de 4 dias e que não houve relatos de maiores complicações (MUTLU, ABUBAKER e LASKIN, 2013).

Entretanto, apesar dessa nova tendência de tratamento da dor pós-operatória, ainda encontra-se escassa a literatura sobre o assunto. De maneira geral, observa-se a tentativa de estabelecerem-se padrões entre diferentes combinações de AINEs e Opioides, porém poucos trabalhos afirmam uma superioridade de um ou outro tipo de tratamento (MACLEOD *et al.*, 2002; AU *et al.*, 2015).

Aparentemente, a combinação AINEs e opioides apresenta melhores resultados, porém a disparidade dos trabalhos, associado às diferentes metodologias nos impedem de realizar uma afirmação precisa e categórica. Mesmo quando muitos trabalhos são avaliados, uma conclusão definitiva ainda é impossível de ser obtida. Entretanto, parece ser um caminho definitivo que a associação AINE + Opióide é melhor do que apenas a utilização de AINEs para o controle da dor pós-operatória (AU *et al.*, 2015).

A associação entre dois medicamentos com diferentes modos de ação e perfis de efeitos colaterais diferentes se apresenta com uma alternativa interessante na farmacologia. A busca por um efeito aditivo ou sinérgico nos possibilita evitar o uso de uma dose maior de um único medicamento, reduzindo, assim, seus efeitos colaterais e até potencializando o efeito analgésico conseguido (MACLEOD *et al.*, 2002; AU *et al.*, 2015).

A eficácia para o tratamento da dor por meio da associação de AINES e opioides tem sido demonstrada como uma boa opção para casos de dor pós-operatória. Entretanto, existe uma gama de efeitos colaterais relatados pelo uso dos opioides que merecem atenção, mas para os usos propostos para cirurgias odontológicas, em função do menor tempo de uso da medicação, da menor quantidade dos medicamentos, observa-se que eventos colaterais indesejados ocorrem em uma frequência menor tornando o uso destas associações bastante interessantes (MACLEOD *et al.*, 2002; AU *et al.*, 2015).

O modelo de extração bilateral dos terceiros molares inferiores é um dos sistemas mais bem aceitos na literatura para se avaliar possibilidades terapêuticas diversas. Esse método é único, pois pelo fato de que quando respeitados os parâmetros de inclusão, o mesmo nível de intervenção cirúrgica é realizada duas vezes no mesmo paciente, e ele servirá como seu próprio controle, evitando-se, dessa forma, as variações individuais de resposta (LOKKEN *et al.*, 1975; HARGREAVES E DIONNE, 1982; COOPER, 1984; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015).

Esta pesquisa teve como foco principal avaliar qual a melhor terapêutica medicamentosa para controle da dor, edema e trismo, entre as medicações Diclofenaco 50mg e a associação Diclofenaco 50mg + Codeína 50mg, após cirurgias de terceiros molares inferiores com alto grau de dificuldade. Para tanto, cada uma destas medicações foi prescrita após a extração dos terceiros molares e diversos fatores pertinentes foram avaliados. Este capítulo, dividido em tópicos, representa uma breve apresentação de trabalhos publicados sobre este assunto ainda não totalmente esclarecido na área da saúde.

1.1 A dor: O que é e como se forma

A dor é uma experiência subjetiva, muito difícil de ser definida, embora todos nós saibamos exatamente o que ela é. Normalmente, é uma resposta direta a um evento desagradável associada a dano tecidual, como uma lesão, inflamação ou câncer. Ela também pode ocorrer como consequência de uma lesão cerebral ou neural (por exemplo, na sequência de um acidente vascular cerebral ou infecção por herpes). Condições dolorosas do último tipo, não diretamente ligadas à lesão tecidual, são frequentemente descritas como "dores neuropáticas". A dor é uma das principais causas de incapacidade e sofrimento e devemos abordá-la como um fator tão importante quanto a doença do paciente em si (CHIAPASCO, DE CICCIO e MARRONE, 1993; PETERSON *et al.*, 2013).

A dor apresenta dois componentes distintos. Um deles é o componente periférico e o outro é o central. Ou seja, a dor é constituída por acontecimentos na periferia do corpo, como na pele, nos ossos, nos músculos, nos dentes e pelo entendimento destas ocorrências pelo sistema nervoso central (medula e cérebro) (VALLEJO, DE LEON-CASASOLA e BENYAMIN, 2004).

Sob condições normais, a dor está associada com a atividade das fibras aferentes primárias de nervos periféricos. Estes nervos sensoriais apresentam terminações em tecidos periféricos que são ativadas por estímulos mecânicos, térmicos e químicos. A lesão tecidual causa uma liberação local imediata (Figura 1) de uma grande variedade de neurotransmissores (Prostaglandinas, Bradicinina, Capsaicina, Substância P, CGRP, Histamina, NGF, Glutamato, GABA, ATP, Serotonina, Noradrenalina, Adenosina, entre outros) que atuam sobre os terminais nervosos, tanto ativando-os diretamente quanto aumentando a sua sensibilidade para outras formas de estimulação (JULIUS e BASBAUM, 2001).

Figura 2: Caminho neural da dor no Sistema nervoso central. A: Amígdala, IC: Córtex Somatossensorial, et al : Hipotálamo, PAG: Área Cinzenta Periaquedutal, RVM: Medula Rostro-Ventral (Rang et al.: Rang and Dale Pharmacology, 7e).

Assim que o estímulo nocivo alcança as áreas do Hipotálamo, do Córtex Somatossensorial e da Amígdala, ocorre a ativação da Área Cinzenta Periaquedutal. A ativação desta área causa um potente efeito inibitório da dor chamado de “Via Descendente Inibitória”. É exatamente desta maneira que o sistema nervoso central consegue “filtrar” o quanto de dor irá ser expressa. Por meio da regulação da Via Descende Inibitória, um estímulo nocivo pode ser mais ou menos percebido pelo corpo (TRACEY, 2008).

1.2 Os AINEs – Anti-inflamatórios não esteroidais

Estas drogas têm três ações terapêuticas principais, resultante da supressão da síntese de prostanóides em células inflamatórias através da inibição da ciclooxigenase (COX)-2 isoforma da COX, derivada do ácido araquidônico.

Uma delas é a ação anti-inflamatória, através da diminuição da prostaglandina E_2 e da prostaciclina reduzindo a vasodilatação e, indiretamente, o edema. A segunda ação terapêutica é seu efeito analgésico em função da

diminuição da geração de prostaglandina fazendo com que os mediadores inflamatórios como a bradicinina e a serotonina causem menor sensibilização das terminações nervosas nociceptivas. E seu efeito antipirético ocorre pois os AINEs inibem a ação da interleucina-1 que libera prostaglandinas no sistema nervoso central, fazendo com que o hipotálamo eleve o ponto de ajuste de controle de temperatura, que causa a febre. Os AINEs atuam por intermédio de uma importante redução dos mediadores inflamatório livres na periferia do corpo (Fig1), ocasionando menor estimulação dos neurônios aferentes primários e, conseqüentemente, uma redução nos níveis de dor percebidos pelo paciente (SMITH e WILLIS, 1971).

De maneira geral, os AINEs apresentam uma taxa elevada de efeitos secundários indesejados. Isto provavelmente é um reflexo do fato que estes medicamentos são usados extensivamente e por períodos de tempo prolongados na população idosa, que é sabidamente mais vulnerável. Quando usado para doenças das articulações onde geralmente necessita-se de doses bastante elevadas, há uma incidência importante de efeitos colaterais, particularmente no trato gastrointestinal, medula, fígado, rim, baço, sangue e ossos. Como as prostaglandinas estão envolvidas na citoproteção gástrica, agregação plaquetária, na auto-regulação vascular renal entre outros efeitos, todos os AINEs compartilham um perfil muito semelhante de efeitos secundários (YEOMANS, 2015).

1.3 Os opioides

Os receptores opioides estão amplamente distribuídos no cérebro e na medula espinal. Os opioides são analgésicos extremamente eficazes e atuam em um grande número de núcleos no cérebro, tais como o córtex insular, a amígdala, o hipotálamo, a região da área cinzenta periaquedutal e a medula rostro-ventral, bem como no corno dorsal da medula espinal (Fig2). A atuação nestes núcleos causa a ativação das “vias descendentes inibitórias” levando a um potente efeito analgésico (VALLEJO, DE LEON-CASASOLA e BENYAMIN, 2004).

Na coluna vertebral, a morfina inibe a transmissão dos impulsos nociceptivos por meio do corno dorsal. Os opioides atuam ainda inibindo a liberação pré-sináptica de neurotransmissores dos terminais nervosos do neurônio aferente primário para o corno dorsal, além de reduzir a excitabilidade dos neurônios do corno dorsal. Além

deste efeito anti-nociceptivo, os opioides reduzem de maneira significativa o componente afetivo da dor, culminando em uma importante analgesia e sensação de bem estar para o paciente (CORBETT *et al.*, 2006).

Os opioides apresentam diversos efeitos farmacológicos, como: euforia e sedação; depressão respiratória e supressão da tosse; constrição pupilar; redução da motilidade gastrointestinal que pode levar à constipação; e liberação de histamina causando broncoespasmo e hipotensão (SOIN, FANG e VELASCO, 2015).

A sobre dosagem aguda dos opioides pode levar ao coma e à depressão respiratória. Entretanto, tais medicamentos são bastante tolerados e seguros e mesmo abusos importantes destas drogas costumam levar à problemas secundários indesejados mais relacionados à redução da motilidade gastrointestinal e sonolência do paciente (SOIN, FANG e VELASCO, 2015).

1.4 Os AINEs e os Opioides

A utilização em conjunto de AINEs e opioides irá levar a uma redução da estimulação algica periférica por meio da inibição das ciclooxigenases (causada pelos AINEs) e à ativação das vias descendentes inibitórias no sistema nervoso central (causada pelos opioides) (MACLEOD *et al.*, 2002; AU *et al.*, 2015).

A lógica por trás da coadministração de dois fármacos que produzem analgesia por meio de mecanismos diferentes é que, se os efeitos são aditivos, uma menor quantidade de cada fármaco pode, portanto, ser dada, mas o mesmo grau de analgesia pode ser produzido. Isto nos traz a vantagem de reduzir a intensidade dos efeitos secundários indesejados produzidos por cada fármaco. Além disso, estudos recentes vêm mostrando que há não apenas uma soma de efeitos, mas sim um efeito sinérgico, levando até à potencialização do efeito analgésico (MUTLU, ABUBAKER e LASKIN, 2013; AU *et al.*, 2015).

Não existem relatos na literatura sobre a comparação da eficácia clínica do diclofenaco isolado e do diclofenaco associado à codeína para o controle da dor após cirurgias de terceiros molares inclusos e/ou impactados com alto grau de dificuldade. Portanto, esta pesquisa será realizada com o intuito de avaliar a eficácia

clínica destas duas drogas, tanto o diclofenaco, quanto o diclofenaco associado à codeína, no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores em um mesmo indivíduo, levando-se em consideração seus efeitos para controle da dor, edema e trismo.

1.5 Métodos de mensuração da dor, edema e trismo

Para os procedimentos cirúrgicos odontológicos, espera-se que o máximo de dor, edema e trismo aconteça em até 48 horas do procedimento de extração dos terceiros molares inferiores, tornando-se mais brandas a partir do terceiro dia e retornando próximo aos níveis basais em até 96 horas (TROULLOS *et al.*, 1990; MACLEOD *et al.*, 2002). Assim, a avaliação deste período adquire grande importância para podermos delinear a evolução da dor nos pacientes.

A escala visual analógica (EVA) vem se mostrando como um método bastante aceito, de fácil produção e replicação e de bom entendimento pelos participantes em pesquisas (MAXWELL, 1978; DANIELS *et al.*, 2002; CHRISTENSEN e CAWKWELL, 2004; COLOMBINI *et al.*, 2006; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012). Além dos dados relativos à dor, a avaliação do edema e trismo recebem grande importância, pois uma formação exacerbada destas intercorrências, podem aumentar a possibilidade de infecções locais, além de acarretarem complicações significativas na recuperação do paciente (PETERSON *et al.*, 2013). Para avaliação do trismo, a medida da distância entre as bordas incisais dos incisivos do indivíduo apresenta-se como um método rápido e preciso. Assim, esta aferição é realizada antes da cirurgia, para servir de medida basal, e repetida no 2º e no 7º dias (CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012). Para avaliação do edema, diversos métodos foram propostos, desde a utilização de ultrassom, tomografia computadorizada, ressonância magnética e fotos padronizadas (SCHULTZE-MOSGAU *et al.*, 1995). Entretanto, através de um método que utiliza apenas uma fita métrica, um instrumento simples, de fácil manipulação e baixo custo, é possível se obter valores tão fidedignos quanto os métodos mais complexos (USTUN *et al.*, 2003).

O trauma cirúrgico está diretamente relacionado à necessidade de intervenção medicamentosa no período de recuperação. Especificamente em relação à dor, quanto maior o trauma operatório, maior será a resposta inflamatória e, conseqüentemente, a dor relatada pelo paciente. Em relação aos terceiros molares inferiores, quanto mais complexo o posicionamento dos dentes a serem extraídos, maior será a necessidade de ingestão de medicação para o controle da dor. O controle da dor passa a ter uma característica fundamental nestes casos, ainda mais quando sabidamente esperam-se maiores quadros álgicos.

Apesar de ampla literatura sobre o assunto, não há, até hoje, um artigo que defina claramente se há superioridade na associação de AINES e opioides versus apenas AINES para o conforto do paciente após cirurgias de maior complexidade. Tal associação apresenta vantagens importantes do ponto de vista farmacológico, uma vez que drogas com mecanismos de ação diferentes ministradas em conjunto podem atingir melhores efeitos analgésicos com menores efeitos indesejados. A associação destes fármacos poderá evitar o uso excessivo dos AINEs que podem apresentar, além do seu efeito desejado, alterações sobre as plaquetas, os rins, mucosa gástrica entre outras. De tal modo que os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios possam ser alcançados com uma utilização medicamentosa menor e mais consciente, através da combinação destas drogas.

2 PROPOSIÇÃO

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo do nosso trabalho foi avaliar a eficácia clínica do AINE diclofenaco sódico 50 mg isolado e compará-lo com sua associação com o opioide codeína 50 mg para controle da dor, edema e trismo no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores em um mesmo indivíduo com alto grau de dificuldade. Serão avaliados níveis de dor, edema, trismo, quantidade de medicação de socorro utilizada, e efeitos colaterais dos medicamentos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e cruzado, desenvolvido na Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo (FOB/USP), campus Bauru. As cirurgias foram realizadas nas dependências do Laboratório de Farmacologia e Fisiologia Clínica (LAFFIC), coordenado pelo Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da FOB/USP (Processo 811.431 – Anexo A) e encontra-se registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02547896:<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02547896>).

Para seleção dos participantes do estudo, os seguintes critérios de inclusão foram definidos previamente:

- a) Ter idade igual ou superior a 18 anos;
- b) Os dois terceiros molares inferiores inclusos e/ou impactados em posições de alto grau de dificuldade, definidos de acordo com Pell & Gregory;
- c) Ausência de inflamação ou infecção nos locais de extração (terceiros molares inferiores);
- d) Ausência de doenças sistêmicas que poderiam interferir nos dados registrados.

Os participantes que apresentassem pelo menos um dos aspectos descritos abaixo em sua história não foram elegíveis para o estudo:

- a) Histórico de alergia a anestésicos locais, ou qualquer impossibilidade de receber o anestésico articaína;
 - b) Histórico de hemorragias gastrintestinais ou úlcera, doenças nos rins, asma, sensibilidade ou alergia à aspirina ou qualquer outro agente anti-inflamatório não-esteroidal;
 - c) Gravidez ou estar em período de amamentação;
 - d) Uso a menos de um ano de antidepressivos;
 - e) Uso a menos de dois meses de anticoagulantes, diuréticos e/ou antibióticos;
-

- f) Uso de qualquer droga ilícita em qualquer período da vida, que estejam em qualquer tratamento para largar vícios como alcoolismo ou demais drogas.
- g) Alteração hepática, renal, intestinal, cardíaca, pulmonar, circulatória e/ou cerebral.

Os participantes foram recrutados pelo serviço de triagem e pelo grupo de pesquisa clínica da disciplina de Farmacologia da FOB – USP. Após o contato inicial e concordância em participar do estudo, os candidatos foram primeiramente encaminhados ao serviço de triagem para o cadastro e a realização das documentações necessárias.

Após esta etapa, o Raio-x Ortopantomográfico dos participantes foi avaliado e os dois terceiros molares inferiores classificados de acordo com a classificação de Pell & Gregory. A classificação de Pell & Gregory é uma classificação largamente utilizada para determinar o posicionamento súpero-inferior e anteroposterior do dente. (Figura 3, Figura 4).

Figura 3—Classificação de Pell & Gregory. Adaptada de Peterson et al., 2005. Figura extraída da J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2011 Oct;37(5):349-354. Versão on-line. No link: <http://dx.doi.org/10.5125/jkaoms.2011.37.5.349> no dia 22/02/2016 às 20:04.

Figura 4: Classificação de Pell & Gregory. Adaptada de Peterson et al., 2005. Figura extraída da J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2011 Oct;37(5):349-354. Versão on-line. No link: <http://dx.doi.org/10.5125/jkaoms.2011.37.5.349> no dia 22/02/2016 às 20:09.

Os casos selecionados para este estudo apresentaram alto grau de dificuldade para extração bilateral de terceiros molares inferiores, ou seja, qualquer ocorrência das seguintes classificações: Pell & Gregory Classe II-B, II-C, III-A, III-B e III-C.

No total, foram realizadas 92 extrações dos terceiros molares inferiores inclusos e/ou impactados (46 pacientes). A remoção dos terceiros molares foi realizada por um mesmo operador, o aluno de mestrado Paulo Zupelari Gonçalves, seguindo a técnica cirúrgica padronizada descrita abaixo.

O anestésico local utilizado em todos os participantes do estudo foi articaína 4% com adrenalina 1:200.000 (BENETELLO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008). As anestесias foram realizadas com bloqueio troncular dos nervos bucal, lingual e alveolar inferior, sendo administrado inicialmente um tubete (1,8 mL) de anestésico. Caso após 5 min o paciente não relatasse anestesia do lábio inferior, seria administrado novo tubete e assim sucessivamente até que o paciente relatasse anestesia completa sem que fosse excedida a quantidade máxima de anestésico para o paciente. Conseguida a anestesia do lábio inferior, meio tubete (0,9 mL) de um outro ainda não utilizado e da mesma solução anestésica foi administrado por técnica terminal infiltrativa para diminuir hemorragia e garantir anestesia da mucosa.

Após a completa anestesia do paciente é realizada a incisão (Rowe, 1979) na região. O retalho mucoperiosteal é rebatido e obtém-se a visualização do campo cirúrgico. É iniciada então a osteotomia com brocas 702 sob irrigação com água destilada, criando-se uma caneleta estreita e profunda ao redor do dente impactado. Finalmente, com a utilização da mesma broca e irrigação, realiza-se o seccionamento coronário. O dente é totalmente removido e o alvéolo cirúrgico é inspecionado para curetagem de eventuais remanescentes do folículo pericoronário. São realizadas limpeza e regularização dos contornos ósseos, irrigação abundante com soro fisiológico 0,9%, e sutura com fio de Nylon 4-0 (MILORO *et al.*, 2008)

Os pacientes foram então orientados aos cuidados pós-operatórios que consistiram em repouso pós-operatório por um período de 48 horas. Com o paciente de preferência deitado, com a cabeça levemente mais alta que o restante do corpo.

Fazer compressas de gelo (4 a 5 pedras de gelo) colocados em um saco plástico e envolto por uma toalha de rosto umedecida. Esta compressa deveria ser aplicada por 10 minutos, com um repouso de 10 minutos continuamente por um período de 48 horas. Os pacientes estavam liberados de fazer as compressas enquanto dormiam e em atividades pessoais. Foram ainda orientados a seguirem com a higienização de rotina, escovando todos os dentes, mucosas, língua, e também escovando delicadamente a região da cirurgia como se estivessem “penteando” os pontos sem que houvesse, entretanto, trauma na região operada.

A alimentação solicitada foi líquida/pastosa e gelada. Sugerimos aos pacientes a utilização de sorvetes, sucos, vitaminados, iogurtes, mingaus, *shakes* prontos para consumo e também a ingestão de alimentos salgados, como sopas, cremes, purês, polentas, carne moída, frango desfiado e salsichas, contanto que todos estes alimentos se encontrassem gelados. Os pacientes ainda receberam informações referentes ao curso normal esperado de sua recuperação, bem como a possibilidade de formação de edema, de trismo e de sensibilidade na região operada. Finalmente, quaisquer dúvidas dos participantes foram esclarecidas.

Os medicamentos de interesse da pesquisa (a associação diclofenaco + opioide e o diclofenaco puro) foram removidos de suas embalagens originais e foram divididos em envelopes de papel lacrados. Os envelopes apenas apresentavam cores diferentes. Sendo um deles amarelo e o outro marrom. Destaque-se que todos os medicamentos foram fornecidos gratuitamente a todos os pacientes.

O protocolo para utilização do anti-inflamatório diclofenaco foi de um comprimido de 50 mg a cada 8 horas, durante 4 dias. E para a associação codeína (50 mg) + diclofenaco (50 mg), de um comprimido a cada 8 horas, durante 4 dias. Como medicação de socorro, ou seja, caso o paciente julgasse que o nível de analgesia produzido pelo anti-inflamatório fornecido não fosse suficiente, foi prescrito paracetamol na dose de 500 mg que o paciente pôde fazer uso de 8 em 8 horas concomitantemente até que a dor fosse contornada sem exceder 4 dias da medicação.

O paciente foi informado que um dos envelopes continha apenas o Diclofenaco 50mg + Opioide 50mg e o outro envelope o Diclofenaco 50mg, porém

nem o paciente, nem o cirurgião da pesquisa, sabiam qual dos comprimidos era de um ou de outro. Assim, em um primeiro momento cirúrgico, o paciente recebeu o envelope com uma das cores e na segunda cirurgia, recebeu a de outra cor. A ordem das cores para cada paciente foi determinada seguindo a randomização do site [et al .randomization.com](http://et.al.randomization.com) e apenas o orientador da pesquisa detinha a chave que respondeu a questão de qual medicamento era cada cor.

Os pacientes receberam ainda duas fichas para que anotassem a quantidade de dor que sentiam em determinados momentos. Uma delas foi a Escala Visual Analógica – EVA (Anexo B), usada para a avaliação subjetiva da dor pós-operatória. Esta escala continha nas suas extremidades “ausência de dor (0 mm)” e “pior dor possível (100 mm)” (MAXWELL, 1978). O voluntário tomou os medicamentos nos tempos 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 64, 72, 80 e 88 horas (o tempo zero foi considerado como o término da cirurgia). As avaliações subjetivas da dor foram realizadas pelos voluntários exatamente ao final da cirurgia, chamado de tempo 0, assim como nos intervalos 15, 30, 45, 60 e 90 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 24, 48, 72 e 96 horas (DANIELS *et al.*, 2002; CHRISTENSEN e CAWKWELL, 2004; BENETELLO *et al.*, 2007; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012). Durante a primeira hora, o voluntário permaneceu nas dependências da disciplina de Farmacologia para fazer suas anotações na EVA, sendo dispensado em seguida.

A segunda ficha (Anexo C) recebida pelo paciente foi a ficha da medicação de socorro. Esta ficha continha as mesmas escalas para marcação da dor, porém sem horários pré-determinados. O próprio paciente marcaria o dia e o horário, assim como a quantidade de dor sentida no momento em que se fizesse necessário usar a medicação de socorro. Assim, cada vez que o paciente utilizou a medicação de socorro o mesmo preencheu uma escala de dor, com a data e o horário da utilização da medicação.

Estas duas fichas foram entregues tanto para a primeira quanto para a segunda operação. Dessa maneira, o paciente preencheu todas as informações para ambos os medicamentos.

Além das fichas preenchidas pelo paciente, o registro de alguns parâmetros foi realizado pelos membros da equipe nos momentos pré, intra e pós-operatórios em uma ficha que recebeu o nome de “Ficha de Sala” que foi confeccionada para este fim (Anexo D).

Foram avaliados os seguintes parâmetros:

- O trismo foi avaliado através da abertura de boca (distância em mm entre as bordas dos incisivos superiores e inferiores durante a máxima abertura conseguida pelo voluntário) antes da cirurgia, no 2º e no 7º dias do período pós-operatório (COLOMBINI *et al.*, 2006; BENETELLO *et al.*, 2007; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015).
 - Temperatura corpórea antes da cirurgia, no 2º e no 7º dias do período pós-operatório (MONACO *et al.*, 1999; ARTEAGOITIA *et al.*, 2005).
 - Início e duração da cirurgia após a administração do anestésico (SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; SENES *et al.*, 2015)
 - Incidência, tipo e gravidade das reações adversas (irritação gastrointestinal, náusea, vômito, hemorragia, alergia, dor de cabeça, tontura, sonolência ou qualquer outro tipo de reação) durante a cirurgia e no período pós-operatório (COLOMBINI *et al.*, 2006; BENETELLO *et al.*, 2007; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015).
 - Monitoramento dos parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial sistólica, diastólica e média, oximetria e frequência cardíaca) do voluntário nos seguintes momentos: antes da cirurgia (com o paciente adequada e confortavelmente sentado na cadeira odontológica), logo após a aplicação do primeiro tubete de anestésico local, incisão com a lâmina de bisturi, descolamento do retalho gengival, realização de osteotomia, extração do elemento dentário, limpeza do sítio operado e término da sutura. Todas as medidas foram realizadas com o auxílio de um sistema para a monitoração de parâmetros hemodinâmicos (Sistema de Monitoração, modelo DX2010, Dixtal Biomédica Ind. e Com. Ltda, Marília/SP, nº de registro no Ministério da Saúde
-

10293490012, nº de série 00V81411), seguindo-se as instruções do fabricante. O esfigmomanômetro foi colocado no braço esquerdo do paciente, na altura do coração, e o sensor de percentagem de saturação de oxigênio no seu dedo médio da mão direita (COLOMBINI *et al.*, 2006; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015).

- Nível de sangramento durante a cirurgia (avaliado pelo operador com base em uma escala de categoria de 3 pontos = 1- sangramento mínimo; 2- sangramento normal; 3- sangramento excessivo) (SISK, 1986; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008). O escore 1 refere-se a um sangramento normal, esperado para o procedimento. O escore 2 refere-se a um sangramento visivelmente maior porém ainda difuso (quando provém das bordas da ferida cirúrgica e do osso), sem que haja, entretanto, a necessidade de alguma manobra para conter o sangramento. O escore 3 faz referência a um sangramento grande, arterial ou venoso, oriundo de vasos de maiores calibres intraósseos ou de mucosas regionais, e também sangramento das artérias bucal e alveolar inferior, que justifiquem manobras para sua resolução, como pinçamento, amarrias e ligaduras, utilização de cera para osso ou de esponjas de fibrina.
 - Qualidade da anestesia (avaliada pelo operador com base em uma escala de categoria de 3 pontos = 1- nenhum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia; 2- algum desconforto relatado pelo voluntário, mas sem necessidade de complementação da anestesia; 3- algum desconforto relatado pelo voluntário durante a cirurgia, com necessidade de complementação da anestesia) (SISK, 1986; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008).
 - Quantidade de tubetes de anestésico local utilizados durante a cirurgia (SISK, 1986; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008).
 - Dificuldade das cirurgias (avaliadas pelo operador em um escore de 1 a 3 pontos, sendo 1 – sem necessidade de ostectomia e sem necessidade de odontosseção, 2 – necessidade de ostectomia e sem necessidade de odontosseção e 3 – necessidade de ostectomia e de
-

odontosseccão) (SISK, 1986; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008).

- Medida do edema facial em mm no 2º dia do período pós-operatório e no 7º dia do período pós-operatório (retirada de pontos). Foi aplicado o método utilizado por Ustün *et al.* (2003), que leva em consideração a soma das seguintes medidas (obtidas com fita métrica flexível): A) distância entre o canto lateral do olho e o gônio, B) distância do tragus à comissura labial e C) distância do tragus ao tecido mole do pogônio (Figura 2). A soma pré-operatória das 3 medidas foi considerada como o valor basal para aquele lado. A diferença entre os valores obtidos no pós-operatório e o valor basal indicou o edema facial no 2º e no 7º dias do período pós-operatório.

Figura 5: Método utilizado por Üstün *et al.* (2003) para medida do edema facial.

- Qualidade da cicatrização (avaliada pelo cirurgião no momento da retirada de pontos, a partir de uma escala de 3 pontos = 1- cicatrização normal, sem inflamação; 2- cicatrização atrasada; 3- cicatrização ruim, com inflamação ou mesmo infecção local, com presença ou ausência de material purulento) (SISK, 1986; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008).
- Avaliação global do período pós-operatório pelo voluntário no momento da retirada da sutura pontuada em uma escala de 1) “Péssimo”, 2)

“Razoável”, 3) “Bom”, 4) “Muito Bom”, ou 5) “Excelente” (HERSH *et al.*, 2004).

- Os pacientes também foram encorajados a registrar frases que achassem pertinentes. Poderia ser um sentimento, alguma reação sentida, enfim, quaisquer comentários que o paciente desejasse registrar era passível de ser anotado e anexado aos dados da pesquisa

FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

Após a coleta, os dados foram devidamente analisados por meio de gráficos e tabelas que permitiram as análises adequadas. Quando houve distribuição normal, os resultados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão da média (DPM). Se a distribuição não foi normal os dados foram apresentados em mediana $\pm$ intervalo interquartil (IIQ).

Para checar se houve distribuição normal nos dados avaliados aplicou-se o teste de normalidade Shapiro-Wilk. Os dados que apresentaram distribuição normal foram submetidos ao teste *t*-de Student pareado. E para os dados sem distribuição normal aplicou-se o teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5%.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Participaram desta pesquisa 50 voluntários saudáveis. Os mesmos compuseram os dois grupos da pesquisa. Destes 50, quatro (4) foram excluídos da amostra do estudo. Dois (2) pacientes apresentaram necessidade de intervenção por complicações pós-operatórias. Um deles apresentou início de quadro de infecção, e foi medicado com o antibiótico cefalexina 500mg 1 comprimido a cada 6 horas durante 7 dias. O quadro foi estabilizado e o paciente foi retirado da amostra. O segundo paciente em que houve necessidade de intervenção, apresentou no retorno do segundo dia, quadro alérgico com pequenas manchas avermelhadas na região do pescoço e do peito. As medicações foram prontamente suspensas. O paciente foi imediatamente medicado com Hidrocortizona 500mg 1 ampola endovenosa, Cloridrato de Prometazina 50mg 1 ampola endovenosa. A medicação anti-inflamatória utilizada foi substituída pelo Cetoprofeno 100mg 1 comprimido a cada 12 horas por mais 2 dias. O paciente foi estabilizado e retirado da amostra. Os outros 2 pacientes desistiram da pesquisa. Totalizando assim um número de 4 baixas do número inicial de 50, atingindo o total de 46 pacientes (CONSORT – Anexo E).

A amostra final deste estudo foi composta por 46 voluntários, sendo 22 (47,83%) do gênero masculino e 24 (52,17%) do gênero feminino. A média de idade do grupo estudado foi de $23,52 \pm 5,87$ anos. Os grupos foram operados em um período de 10 meses, de Agosto de 2014 a Junho de 2015.

Tabela 1: Idade média dos pacientes Os dados são representados como média $\pm$ DPM (n=46 para cada grupo) e a distribuição por gêneros nos grupos operados.

Idade	Gênero	
	Masculino	Feminino
$23,52 \pm 5,87$	47,83%	52,17%

A dificuldade das cirurgias foi considerada alta e foi avaliada por meio de um escore de 1 a 3, sendo 1 – sem necessidade de ostectomia e sem necessidade de odontosseção, 2 – necessidade de ostectomia e sem necessidade de

odontosseção e 3 – necessidade de ostectomia e de odontosseção. A mediana dos valores foi de $2,50 \pm 1,00$ para quando os voluntários foram medicados com diclofenaco + codeína e de $2,00 \pm 1,00$ para o diclofenaco isolado. Sendo que em todas as cirurgias houve a necessidade de ostectomia, e em grande maioria a necessidade de odontosseção, o que demonstra o alto grau de dificuldade das extrações (PETERSON *et al.*, 2013). Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo operador (PZG).

Figura 6: Grau de dificuldade das cirurgias dos dois terceiros molares inferiores em um mesmo indivíduo realizadas sob anestesia local pelo mesmo operador. Os dados são representados como mediana $\pm$ IIQ (n=46 para cada grupo). (1=simples, 2=complexa e 3=muito complexa).

A latência do anestésico (tempo para o início da ação) articaína 2% com adrenalina 1:200.000 mostrou valores semelhantes em ambos os grupos estudados, (Tabela 2), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 2: Latência (em segundos) do anestésico articaína 2% com adrenalina 1:200.000 (1,8 ml ou 1 tubete), avaliada em voluntários submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores e medicados de maneira randomizada ou com diclofenaco + codeína ou com diclofenaco apenas. Os dados são representados como mediana $\pm$ IIQ (n=46 para cada grupo).

Medicamento Utilizado	Latência (s)
Diclofenaco + Codeína	60,00 $\pm$ 25,25
Diclofenaco	69,00 $\pm$ 40,00

A qualidade da anestesia foi considerada boa pelo operador, ressaltando-se que a mediana dos escores atribuídos à qualidade da anestesia (de 1 a 3, sendo 1 –

nenhum desconforto relatado pelo voluntário, 2 – desconforto relatado mas sem necessidade de complementação de anestesia e 3 – desconforto com necessidade de complementação da anestesia) foi $2,00 \pm 2,00$ para a medicação diclofenaco + codeína e $2,00 \pm 2,00$ para a medicação diclofenaco, sem haver variação significativa entre os medicamentos.

Figura 7: Qualidade da anestesia obtida para as cirurgias de terceiros molares inferiores para cada um dos medicamentos utilizados. Os dados são representados como mediana $\pm$ IIQ ($n=46$ para cada grupo). (1=paciente não relatou absolutamente nenhuma dor, 2=paciente relatou dor mas não foi necessário complementar a anestesia para finalizar a cirurgia, 3=paciente relatou dor e foi necessário complementar a anestesia para finalizar a cirurgia).

A quantidade de anestésico utilizada encontrou-se dentro dos padrões esperados para a pesquisa, sendo que houve mediana de $1,50 \pm 0,50$ tubetes de Articaína utilizados para os pacientes que foram medicados com diclofenaco + codeína e $1,75 \pm 0,50$ tubetes para os pacientes que foram medicados com diclofenaco, não havendo diferença estatística entre ambos.

Tabela 3: Quantidade (em número) do anestésico articaína 2% com adrenalina 1:200.000 (1,8 ml ou 1 tubete), avaliada em voluntários submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores e medicados de maneira randomizada ou com diclofenaco + codeína ou com diclofenaco. Os dados são representados como mediana $\pm$ IIQ ($n=46$ para cada grupo).

Anti-inflamatórios	Anestésico local (Quantidade de tubetes)
Diclofenaco + codeína	$1,50 \pm 0,50$
Diclofenaco	$1,75 \pm 0,50$

O tempo de duração das cirurgias dos dois grupos foi semelhante e sem diferença estatística. O tempo das cirurgias realizadas no grupo que recebeu o diclofenaco + codeína foi de $14,57 \pm 5,13$ min, e de $13,97 \pm 4,30$ min para o diclofenaco.

Tabela 4: Duração da cirurgia (em minutos) em voluntários submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores e medicados de maneira randomizada ou com diclofenaco + codeína ou com diclofenaco. Os dados são representados como média $\pm$ DPM (n=46 para cada grupo).

Anti-inflamatórios	Duração da cirurgia (min)
Diclofenaco + codeína	$14,57 \pm 5,13$
Diclofenaco	$13,97 \pm 4,30$

O índice de sangramento transoperatório de nossa pesquisa foi de $1,00 \pm 0$ para o diclofenaco + codeína e de $1,00 \pm 0$ para os pacientes medicados com o diclofenaco. Não houve diferença estatística entre os valores encontrados. A análise destes dados mostra que, de modo geral, o sangramento manteve-se mínimo e bastante constante durante todas as fases das cirurgias realizadas.

Figura 8—Quantidade de sangramento relatado pelo operador durante as cirurgias. Os dados são representados como mediana $\pm$ IIQ (n=46 para cada grupo). (1=sangramento normal relatado pelo cirurgião, 2=sangramento maior que o normal relatado pelo cirurgião, 3=sangramento abundante relatado pelo cirurgião).

A Figura 9 mostra as curvas da pressão arterial sistólica, diastólica e média aferidas em momentos diversos da cirurgia. Não houve variação significativa entre os dois grupos estudados. As aferições apresentaram leves alterações durante as diferentes fases da exodontia, não sendo observados picos hipertensivos em qualquer medição, em nenhum dos grupos.

Figura 9: Valores aferidos da pressão arterial em momentos diversos da cirurgia. Os dados são representados como média $\pm$ DPM ($n=46$ para cada grupo). Onde PAS é a pressão arterial sistólica, PAM é a pressão arterial média e PAD é a pressão arterial diastólica. Os momentos cirúrgicos aferidos foram: Antes, com o paciente sentado em repouso e relaxado sem ter se dado início aos procedimentos; Após o 1º tubete, valor aferido logo após o término da injeção do primeiro tubete de Articaina; Incisão, valor aferido durante a realização da incisão; Retalho, valor aferido após a confecção e o rebatimento do retalho e seu afastamento; Osteotomia, valor aferido após a realização da ostectomia; Extração, valor aferido após a completa remoção do dente de seu alvéolo e, no caso de seccionamentos, após a remoção do último fragmento de raiz; Limpeza, valor aferido após a curetagem, regularização óssea, irrigação e limpeza do alvéolo e das estruturas anexas; e Sutura, valor aferido após o término do último nó da sutura.

Os valores de frequência cardíaca, mostraram variações no decorrer da cirurgia, assim como os de pressão arterial, porém sem importância clínica. Não houve variação estatística entre os valores aferidos.

Figura 10: Valores de frequência cardíaca (em batimentos/min) em diferentes fases da exodontia de terceiros molares inferiores realizadas pelo cirurgião. Os dados são representados como média $\pm$ DPM (n=46 para cada grupo).

A oximetria foi aferida nos mesmos momentos cirúrgicos dos dados anteriores. Não foi encontrado diferença estatística entre os dados.

Figura 11: Valores de oximetria (em concentração da saturação de O_2) em diferentes fases da exodontia de terceiros molares inferiores realizadas pelo cirurgião. Os dados são representados como média $\pm$ DPM (n=46 para cada grupo).

Nas avaliações de pré e pós-operatório de dois e sete dias, foram avaliados a temperatura dos pacientes. Não houve variação das temperaturas aferidas entre os grupos.

Figura 12: Valores da temperatura (em graus Celsius) em 3 momentos distintos. No dia da operação, antes de se dar início a cirurgia. No segundo dia de pós-operatório e no sétimo dia de pós-operatório. Os dados são representados como média $\pm$ DPM ($n=46$ para cada grupo).

O trismo, que foi aferido segundo a quantidade de abertura bucal apresentado entre os grupos, foi semelhante. Sem haver diferença estatística entre os mesmos. Houve diminuição da abertura bucal dos pacientes no pós-operatório do segundo e sétimo dia. Pode-se observar que ainda no sétimo dia a quantidade inicial da abertura bucal não havia sido alcançada, mostrando a presença de trismo na musculatura estomatognática.

Entretanto, se compararmos a quantidade de abertura bucal e da quantidade de edema dentro dos mesmos grupos, ou seja, compararmos a quantidade de abertura e de edema que o paciente apresentava antes, e passou a ter logo após a operação, e no sétimo dia após a operação, tomando o mesmo remédio, iremos encontrar uma variação significativa.

Tabela 5: Variação na abertura de boca (em milímetros) e a variação do edema (em milímetros) comparativamente com o pré-operatório do mesmo medicamento, em voluntários submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores e medicados de maneira randomizada com Diclofenaco + codeína ou com Diclofenaco. Os dados são representados como média $\pm$ DPM ($n=46$ para cada grupo).

	Trismo		Edema	
	Redução no 2º dia (%)	Redução no 7º dia (%)	Aumento no 2º dia (mm)	Aumento no 7º dia (mm)
Diclofenaco + codeína	45,35 $\pm$ 18,42 % *	32,64 $\pm$ 20,07 % *	23,7 $\pm$ 17,8 *	4,80 $\pm$ 7,70
Diclofenaco	44,90 $\pm$ 19,48 % *	31,40 $\pm$ 22,52 % *	26,0 $\pm$ 25,2 *	6,50 $\pm$ 7,50

* vs valores pré-cirúrgicos.

No sétimo dia pós-operatório houve a avaliação da qualidade de cicatrização. Todos os pacientes foram avaliados pelo cirurgião da pesquisa. Em ambos os grupos houve semelhança na qualidade da cicatrização. Sem variação significativa entre o grupos.

Figura 13: Qualidade da cicatrização aferida no sétimo dia de pós-operatório. O escore 1 é referente à bom aspecto geral, sem drenagens de exsudatos inflamatórios ou pus, ausência de eritema, bordas da ferida cirúrgica coaptadas e ausência de sinais de infecção. O escore 2 é referente à um aspecto geral razoável, pobre higienização local, drenagem de exsudato inflamatório regional, discreto eritema regional, porém ausência de drenagem de material purulento e ausência de sinais infecciosos. E o escore 3 é referente a um pobre aspecto geral, com eritema exacerbado, drenagem de exsudato inflamatório, drenagem de material purulento, deiscência de sutura e sinais gerais de infecção. Os dados são representados como mediana $\pm$ IIQ (n=46 para cada grupo).

Além das avaliações realizadas pelo cirurgião, os pacientes preencheram os questionários referentes à necessidade de utilizar a medicação de socorro (Paracetamol 500mg 1 comprimido em caso de dor, podendo atingir até 1 comprimido a cada 8 horas durante, no máximo 4 dias) e quanto de dor os pacientes sentiam no momento da utilização desta medicação. Os paciente anotaram também as reações adversas experimentadas e demais comentários que julgassem necessários ou pertinentes.

A quantidade de medicação de socorro tomada pelos pacientes foi significativamente diferente ($p=0,003$). Sendo que o grupo que utilizou o Diclofenaco + codeína utilizou menor quantidade de medicação de socorro comparativamente ao grupo que utilizou o Diclofenaco.

Outro dado assinalado pelos pacientes foi o tempo necessário para o uso da primeira medicação de socorro. O paciente seguiu tomando as medicações de seu grupo, diclofenaco + codeína ou o diclofenaco, e quando houve necessidade o paciente fez uso da medicação paracetamol 500mg. O paciente então anotou o horário e o dia da medicação de socorro nos locais específicos do seu questionário. O tempo entre o final da cirurgia e o uso da primeira medicação de socorro foi semelhante nos dois casos. Não houve variação significativa entre os grupos.

No momento que o paciente fez uso da medicação de socorro, o mesmo anotou em uma Escala Visual Analógica (EVA) a quantidade de dor que sentia. Pode-se observar que a quantidade de dor referida pelos pacientes no momento da utilização da medicação de socorro foi diferente. Os pacientes em uso do diclofenaco + codeína referiram dor significativamente menor do que os em uso do diclofenaco ($p = 0,045$).

Tabela 6 Quantidade de comprimidos de paracetamol 500mg (em unidades), o tempo que se passou do final da cirurgia até o paciente fazer uso da primeira medicação de socorro (em horas), e a quantidade de dor relatada pelo paciente no momento da utilização da medicação de socorro (Escore de 0 a 10) para cada um dos grupos da pesquisa. Os dados são representados como média $\pm$ DPM para os dados de escore e mediana $\pm$ IIQ para os dados de quantidade e tempo para a tomada da medicação de socorro ($n=46$ para cada grupo).

Anti-inflamatórios	Quantidade de comprimidos	Tempo (h) para tomar o 1º comprimido	Escore de dor (0 a 10)
Diclofenaco + codeína	2,00 $\pm$ 5,00	5,00 $\pm$ 4,50	2,49 $\pm$ 2,43
Diclofenaco	3,5 $\pm$ 6,25 *	5,00 $\pm$ 5,25	4,25 $\pm$ 2,27 *

* vs Diclofenaco + codeína.

Além das avaliações realizadas pelo cirurgião, os pacientes preencheram os questionários de Escala Visual Analógica (EVA) de dor nos vários momentos estudados. Os períodos eram exatamente no final da cirurgia, chamado de tempo 0, seguidos dos intervalos 15, 30, 45, 60 e 90 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 24, 48, 72 e 96 horas. Nestes intervalos de tempo os participantes da pesquisa preenchiam uma escala de 0 a 100 mm onde 0 é totalmente sem dor e 100 mm é a pior dor possível já sentida pelo paciente. Podemos notar que houve maior dor pós-operatória em todos os momentos aferidos

para o grupo que foi medicado com Diclofenaco quando comparado com o grupo medicado com Diclofenaco + codeína. A diferença entre os dois medicamentos foi estatisticamente significativa nos momentos 90 minutos ($p=0,043$), 2 horas ($p=0,014$), 3 horas ($p=0,001$), 5 horas ($p=0,010$), 10 horas ($p=0,005$), 12 horas ($p=0,006$) e 24 horas ($p=0,018$).

Níveis de Dor

Figura 14 – Quantidade de dor relatada pelo paciente no pós-operatório. O escore é referente a uma escala de 0 a 100, onde 0 é totalmente sem dor e 100 é a pior dor já sentida pelo paciente. Os intervalos de tempo para a avaliação da dor foram exatamente após o término da cirurgia, chamado de tempo 0, seguidos dos intervalos 15, 30, 45, 60 e 90 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 24, 48, 72 e 96 horas. Os dados são representados como mediana $\pm$ IIQ ($n=46$ para cada grupo).

Os pacientes, ao final do sétimo dia de cada uma das extrações, eram questionados sobre a qualidade geral do medicamento. Levando-se em conta tanto o alívio da dor, os efeitos colaterais sentidos, e fatores como a disposição para voltar as atividades e se relacionar com as pessoas. Os pacientes podiam classificar a medicação recebida em 5 seguintes escores diferentes: Excelente, Muito Bom, Bom, Razoável ou Péssimo. Houve diferença estatística entre os medicamentos ($p=0,001$) a favor do medicamento diclofenaco + codeína comparativamente ao medicamento diclofenaco. A análise dos dados ocorreu atribuindo-se notas para cada uma das avaliações. Sendo Excelente nota 4. Muito Bom nota 3. Bom nota 2. Razoável nota 1. Péssimo nota 0. A mediana atribuída à medicação diclofenaco + codeína foi de $3,00 \pm 2,00$ e a nota atribuída ao diclofenaco foi de $2,00 \pm 2,00$.

Figura 15: Avaliação Global da medicação relatada pelo paciente no pós-operatório. A avaliação atribuída varia de Excelente, Muito bom, Bom, Razoável ou Péssimo. Houve diferença estatística entre os grupos sendo que o medicamento diclofenaco + codeína recebeu qualidades mais altas do que o medicamento diclofenaco. Os dados são representados como porcentagem de avaliações recebidas para cada medicamento (n=46 para cada grupo).

Os pacientes também foram encorajados a registrar frases que achassem pertinentes. Poderia ser um sentimento, alguma reação sentida, enfim, quaisquer comentários que o paciente desejasse registrar era passível de ser anotado e anexado aos dados da pesquisa. Vinte e nove pacientes se manifestaram. Alguns fizeram comentários acerca das duas medicações e alguns apenas sobre uma delas. No total, foram registrados 39 comentários sobre os medicamentos. Sendo 22 comentários sobre o Diclofenaco + codeína (6 positivos e 16 negativos) e 17 sobre o Diclofenaco (17 negativos). Estas opiniões foram copiadas integralmente e encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 7: Opinião dos participantes da pesquisa acerca das medicações diclofenaco + codeína e diclofenaco. A tabela apresenta a inicial do participante que realizou o comentário relativo aos dois ou a apenas um dos medicamentos.

Paciente	Diclofenaco + codeína	Diclofenaco
A.C.	“Eu tive náusea”	–
A.C.P.	“Parei de comer no primeiro dia”	“Era pílula de farinha”
A.G.S.	–	“Eu vomitei e tive diarreia. Fui ao banheiros várias vezes”
A.L.S.	“Vomitei quando me levantei rápido. Passou depois” (Primeiro dia de pós-operatório)	“Tive vômito dois dias” (Dois primeiros dias de pós-operatórios)
A.P.G.	“Eu tive dor de estômago”	“Meu estômago e minha barriga doeram muito”
A.T.S.	–	“O remédio me deu enxaqueca”
B.K.S.et al .	“Senti tontura”	–
C.C.	“Vomitei a tarde, mas da noite para frente fiquei normal”	–
C.et al .C.S.	–	“Caiu minha pressão. Tive tontura e desmaiei”
D.F.F.F.	“Tive vômito”	
F.D.F.F.	“Fiquei enjoado”	“Eu tive dor de cabeça, dor no estômago e enjoo mas melhorou depois”
F.D.R.S.	–	“O Paracetamol é melhor que este remédio”
F.M.L.	Este remédio é sem comparação melhor que o outro, apesar de ter tido vômito no segundo dia.	–
F.N.P.	“Senti mal estar, enjoo e tontura”	–
G.C.O.	“Vomitei no primeiro dia”	“Eu prefiro o outro remédio” (Prefere o diclofenaco + codeína)
G.F.	–	“Tinha que tomar o paracetamol para tirar minha dor”
G.et al .A.C.	“Tive que ir no banheiro vomitar”	–

G.N.L.	"Tontura no primeiro remédio"	—
et al	—	"Só o remédio de emergência que funcionava" (paracetamol)
.D.L.M.		
L.M.D.	"Eu tive enjoo, mas prefiro este remédio 10 vezes ao outro"	"Eu senti dor no estômago"
M.F.S.	"Tive dificuldade de ir ao banheiro. Mas este remédio é muito melhor que o outro"	—
M.M.P.M.	"Bom remédio"	—
M.M.V.	"Eu tive dor de cabeça no primeiro dia"	"Tive muita dor de cabeça" (Não especificou quais dias)
P.C.G.T.	—	"Péssimo remédio"
T.C.	"Senti dor no estômago"	"Vomitei bastante. Dor de cabeça"
T.F.O.M.	"Seria excelente, mas por causa do vômito e da ânsia foi apenas bom"	—
T.F.P.	"Melhor que o outro" (Melhor que o diclofenaco)	"O paracetamol era melhor do que este remédio. Tinha que tomar para passar a dor"
V.A.S.N.	"Eu só consegui ir no banheiro no segundo dia" (Segundo dia de pós-operatório)	—
V.C.	"Remédio muito melhor que o outro"	"Minha cabeça doeu. Acabei vomitando no segundo dia" (Segundo dia de pós-operatório)

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Com os resultados obtidos neste estudo, podemos afirmar que o controle da dor por meio da utilização da combinação diclofenaco + codeína é estatisticamente mais eficaz do que apenas a utilização de diclofenaco. Pode-se afirmar também que a quantidade de medicação de socorro requerida pelo voluntário foi significativamente menor para os pacientes medicados com diclofenaco + codeína e que a avaliação global do medicamento relatada pelo próprio voluntário foi melhor para a associação diclofenaco + codeína do que apenas o diclofenaco. Nossa pesquisa comparou diretamente a associação diclofenaco + codeína versus o diclofenaco isolado através de um modelo cruzado, randomizado e duplo-cego. Esta objetividade para a comparação entre AINEs e opioides que foi aplicada em nosso trabalho é única e exclusiva, e definitivamente corrobora a literatura atual uma vez que compartilha uma tendência dos achados mais recentes que vem mostrando uma importante superioridade dos opioides no controle da dor após cirurgias buco-maxilo-faciais (MUTLU, ABUBAKER e LASKIN, 2013; AU *et al.*, 2015).

Com relação a todos os demais parâmetros avaliados, ou seja, os índices de edema, trismo, temperatura corpórea, pressão sistólica, diastólica e média, oximetria, índice de sangramento e qualidade de cicatrização, não foram observadas diferenças entre os grupos o que corrobora com os artigos que indicam a utilização de AINEs no período pós-operatório (VANE, 1971; CHIAPASCO, DE CICCIO e MARRONE, 1993; SCHULTZE-MOSGAU *et al.*, 1995; MCGRATH *et al.*, 2003; USTUN *et al.*, 2003; BENETELLO *et al.*, 2007; CALVO *et al.*, 2007; CALVO *et al.*, 2012).

Apesar de ser um assunto debatido por anos, o controle da dor ainda é um uma etapa desafiadora para os profissionais da saúde. Existe na literatura uma escassez de métodos adequados para a avaliação clínica dos opioides e anti-inflamatórios. Entretanto, um dos métodos mais bem aceitos na literatura para tal fim é a remoção bilateral de terceiros molares inferiores com posições semelhantes. Esse método é único, pois pelo fato de que quando respeitados os parâmetros de inclusão, o mesmo nível de intervenção cirúrgica é realizada duas vezes no mesmo

paciente, e ele servirá como seu próprio controle, evitando-se, dessa forma, as variações individuais de resposta (LOKKEN *et al.*, 1975; HARGREAVES e DIONNE, 1982; COOPER, 1984; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015).

Se levarmos em conta que a medicação avaliada foi oferecida para o paciente exatamente ao término do procedimento cirúrgico, torna-se bastante claro imaginar que não seriam esperadas variações entre os grupos em quaisquer parâmetros aferidos antes do uso das medicações estudadas (dificuldade da cirurgia, qualidade da anestesia, quantidade de tubetes de anestésico local, duração da cirurgia, índice de sangramento, pressão arterial, frequência cardíaca e oximetria) uma vez que todos os critérios de inclusão foram respeitados e as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião (PZG).

O grau de dificuldade dos dentes operados foi o mesmo para ambos os grupos (Figura 6). Esta ocorrência se deve pela avaliação prévia dos exames de raio-x dos pacientes a fim de determinar o posicionamento dos mesmos. Para o nosso estudo, somente os dentes que apresentaram dificuldade cirúrgica elevada foram incluídos na pesquisa. Desta maneira, o escore de dificuldade da cirurgia atingido foi de $2,00 \pm 1,00$ para o Diclofenaco + codeína e de $2,00 \pm 1,00$ para o Diclofenaco. A média de dificuldade desta pesquisa encontra-se mais elevada do que as encontradas nas outras pesquisas do nosso grupo, exatamente pelo fato de nossa amostra ter sido previamente escolhida para esta finalidade (COLOMBINI *et al.*, 2006; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015). Os valores de latência do anestésico local articaína 2% com adrenalina 1:200.000, ou seja, o tempo transcorrido desde a aplicação até o início da ação do anestésico local, foram extremamente próximos entre os grupos avaliados (Tabela 2). A média de tempo obtida foi de aproximadamente 1 minuto para os dois grupos o que está de acordo com trabalhos anteriores de nosso grupo (SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008 e CALVO *et al.*, 2012).

A qualidade da anestesia aferida neste trabalho foi discretamente inferior aos demais achados. Isto se deve, possivelmente, pelo alto grau de dificuldade das operações, que em sua grande maioria necessitaram de odontosecções. O escore

da avaliação da anestesia foi de $2,00 \pm 2,00$ para o diclofenaco + codeína e de $2,00 \pm 2,00$ para o diclofenaco, diferindo de demais achados que apresentam qualidades superiores da anestesia. Apesar da pequena diferença, o escore 2, significa que apesar de discretos desconfortos relatados pelo paciente, não houve necessidade de complementação anestésica, o que implica em uma anestesia satisfatória para o nível do procedimento que foi realizado (COLOMBINI *et al.*, 2006; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015). O tempo de duração das cirurgias entre os dois grupos foi semelhante e não apresentou diferença estatística. As cirurgias realizadas no grupo que recebeu o diclofenaco + codeína apresentaram duração de $14,57 \pm 5,13$ min, e de $13,97 \pm 4,30$ min para o diclofenaco. Estes valores são discretamente menores dos que os encontrados na literatura levantada porém sem importância significativa (COLOMBINI *et al.*, 2006; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015).

Em nosso trabalho avaliamos o sangramento intra-operatório das cirurgias, utilizando um método de avaliação subjetiva pelo operador que consistiu em uma escala de 1 a 3. O escore 1 refere-se a um sangramento normal, esperado para o procedimento. O escore 2 refere-se a um sangramento visivelmente maior porém ainda difuso (quando provém das bordas da ferida cirúrgica e do osso), sem que haja, entretanto, a necessidade de alguma manobra para conter o sangramento. O escore 3 faz referência a um sangramento grande, arterial ou venoso, oriundo de vasos de maiores calibres intraósseos ou de mucosas regionais, e também sangramento das artérias bucal e alveolar inferior, que justifiquem manobras para sua resolução, como pinçamento, amarrações e ligaduras, utilização de cera para osso ou de esponjas de fibrina. Apesar de não ser o meio mais preciso para avaliação de sangramento, o método foi validado em outros trabalhos na literatura em cirurgias de mesma natureza (SISK, 1986; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; SENES *et al.*, 2015). Obtivemos valores muito próximos a 1 em todos os momentos operatórios, sem que houvesse necessidade de maiores manobras para a hemostasia da região.

Os valores aferidos da pressão sistólica, diastólica e média, assim como a oximetria e a frequência cardíaca não apresentaram variações importantes. Mudanças transitórias foram observadas, porém sem absolutamente nenhuma

repercussão clínica ou valor com significância estatística. Entre os grupos os valores foram constantes e sem maiores alterações. Estes achados corroboram a literatura uma vez que pequenas alterações nestes dados são normalmente esperadas sem que haja, entretanto, qualquer repercussão clínica no paciente (RODRIGO e ROSENQUIST, 1988; GORTZAK, OOSTING e ABRAHAM-INPIJN, 1992; CARRERA *et al.*, 2000). A temperatura corporal foi aferida no pré-operatório e no segundo e sétimo dia de pós-operatório. As temperaturas se mantiveram constantes e nenhuma variação importante foi constatada entre os grupos. Esta característica pode ser associada à ausência de infecções observadas em nossa pesquisa, o que levou à manutenção da temperatura basal (MONACO *et al.*, 1999; ARTEAGOITIA *et al.*, 2005). Nosso trabalho corrobora os demais da literatura uma vez que poucas complicações foram encontradas, e nenhum quadro de alveolite foi constatado (GALLAGHER e EPKER, 1980; CHIAPASCO, DE CICCIO e MARRONE, 1993; PETERSON *et al.*, 2013).

O trismo, que foi aferido segundo a quantidade de abertura bucal apresentado entre os grupos, foi semelhante, sem haver diferença estatística entre os mesmos. Houve diminuição da abertura bucal dos pacientes no pós operatório do segundo e sétimo dia. Pode-se observar que ainda no sétimo dia a quantidade inicial da abertura bucal não havia sido alcançada, mostrando a presença de trismo na musculatura estomatognática. Os valores da abertura bucal aferidos no 7º dia pós-cirúrgico correspondiam a aproximadamente 60% se comparados com os do período pré-operatório. Estes dados não condizem com os estudos anteriores da nossa equipe (COLOMBINI *et al.*, 2006; BENETELLO *et al.*, 2007; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015) e muito provavelmente sejam resultantes da necessidade de uma técnica cirúrgica mais invasiva, com maior descolamento muscular e realização de mais etapas cirúrgicas, como a ostectomia e a odontosseção, que podem ter colaborado para a maior ocorrência do trismo pós-operatório.

No 2º dia do período pós-cirúrgico, os voluntários apresentaram edema, que tendeu a desaparecer no 7º dia, uma vez que os valores obtidos ao término do sétimo dia se mostraram muito próximos àqueles do período pré-operatório, sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (Tabela 5). Estes dados se devem provavelmente ao efeito do diclofenaco, o anti-inflamatório não-

esteroidal utilizado para o controle dos sinais inflamatórios. Diversos estudos apresentam a mais variada gama de medicações para o controle do edema, e o diclofenaco corrobora os padrões desejáveis de controle de edema para este tipo de operação (MACLEOD *et al.*, 2002; COLOMBINI *et al.*, 2006; BENETELLO *et al.*, 2007; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015).

A qualidade de cicatrização do local operado foi avaliada subjetivamente pelo operador na retirada dos pontos após uma semana de pós-operatório. Foi utilizada uma escala de 1 a 3. O escore 1 é referente a bom aspecto geral, sem drenagens de exsudatos inflamatórios ou pus, ausência de eritema, bordas da ferida cirúrgica coaptadas e ausência de sinais de infecção. O escore 2 é referente a um aspecto geral razoável, pobre higienização local, drenagem de exsudato inflamatório regional, discreto eritema regional, porém ausência de drenagem de material purulento e ausência de sinais infecciosos. E o escore 3 é referente a um pobre aspecto geral, com eritema exacerbado, drenagem de exsudato inflamatório, drenagem de material purulento, deiscência de sutura e sinais gerais de infecção (SISK, 1986; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008). As médias dos escores ficaram muito próximas de 1 nas cirurgias realizadas. É digno de nota que não houve sinais de infecção local nos sítios operados. Apenas em um voluntário observou-se início de quadro de infecção. Este paciente foi medicado com o antibiótico cefalexina 500mg 1 comprimido a cada 6 horas durante 7 dias. O quadro foi estabilizado e o paciente foi retirado da amostra. De maneira geral, os índices de infecção constatados em nosso trabalho se encontram compatíveis com os do nosso grupo de pesquisa (COLOMBINI *et al.*, 2006; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015), e dos achados internacionais que se encontram em torno de 2% dos pacientes operados (LARSEN, 1992; HOUSTON *et al.*, 2002; JERJES *et al.*, 2006; ISIORIA-ESPINOZA *et al.*, 2015).

O total de medicação de socorro ingerida pelos voluntários foi estatisticamente diferente ($p=0,003$), sendo que o grupo medicado com o opioide apresentou menor consumo desta medicação. Este dado revela que a qualidade da analgesia causada pela combinação diclofenaco + codeína foi maior e trouxe mais conforto para os pacientes. Para este grupo foram consumidos aproximadamente

dois comprimidos do medicamento de socorro (paracetamol 500 mg) durante os sete dias de pós-operatório, o que pode ser considerado como baixo e dentro dos valores encontrados por nosso grupo de pesquisa em outras cirurgias de menor trauma operatório (COLOMBINI *et al.*, 2006; CALVO *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2007; GREGORIO *et al.*, 2008; CALVO *et al.*, 2012; SENES *et al.*, 2015). Já no grupo medicado com o Diclofenaco, a quantidade de medicações de socorro utilizada foi de aproximadamente 4 comprimidos, valor significativamente maior do que o do outro grupo estudado e dos relatos da literatura. Isto mostra que um paciente submetido a uma intervenção cirúrgica maior e mais traumática, quando medicado de maneira convencional utilizando-se apenas AINEs, apresenta um maior consumo de medicações para que seja atingido um alívio satisfatório e suportável da dor.

Em relação ao tempo necessário para fazer uso da primeira medicação de socorro e a quantidade da dor relatada pelo paciente quando fez uso da medicação de socorro pela primeira vez, podemos notar um fato bastante interessante. O tempo transcorrido desde o final da cirurgia até o uso do primeiro medicamento de socorro foi de $5,00 \pm 4,50$ horas para o diclofenaco + codeína e de $5,00 \pm 5,25$ horas para o diclofenaco. Estes valores foram muito próximos e não apresentaram diferença significativa. Entretanto, a quantidade de dor que o paciente sentia quando fez uso do medicamento de socorro pela primeira vez foi significativamente maior para o Diclofenaco ($42,5 \pm 22,7$ em uma escala de 0 a 100) do que para o diclofenaco + codeína ($24,9 \pm 24,3$ em uma escala de 0 a 100) ($p=0,045$). Isto significa que a quantidade de dor que o paciente sentia quando decidiu tomar o remédio de socorro era o dobro para o Diclofenaco do que para o Diclofenaco + codeína. Como o paciente era livre para tomar a medicação de socorro quando julgasse necessário, era de se esperar que usassem esta medicação quando a dor atingisse um mesmo patamar em ambas as medicações. Entretanto não foi isto que aconteceu. Os pacientes em uso do Diclofenaco + codeína utilizaram o remédio de socorro sentindo significativamente menos dor, aproximadamente a metade da dor, dos que os que estavam em uso do Diclofenaco. Este é um fato novo e que não apresenta, até o momento, nenhuma publicação relatada. Possivelmente este achado ocorreu por uma “adaptação” do paciente ao maior conforto do Diclofenaco + codeína fazendo com que a ocorrência de uma dor local, ainda que de baixa intensidade, levasse o paciente a buscar conforto com a utilização das medicações de socorro.

Os dados relativos à dor anotados pelos voluntários na escala visual analógica (EVA) revelaram diferenças significativas. Durante todo o período estudado, os pacientes em uso da medicação diclofenaco + codeína relataram menores índices de dor. Estes índices foram significativamente menor nos momentos 90 minutos ($p=0,043$), 2 horas ($p=0,014$), 3 horas ($p=0,001$), 5 horas ($p=0,010$), 10 horas ($p=0,005$), 12 horas ($p=0,006$) e 24 horas ($p=0,018$). Isto nos permite concluir que no primeiro dia de pós-operatório, a atuação do opioide frente ao AINE foi extremamente interessante no que diz respeito ao alívio da dor. Nos dias subsequentes o efeito de ambas as medicações foram semelhantes, muito mais em função de uma já esperada diminuição da dor local do que por outros motivos. Talvez, uma das possíveis interpretações destes dados, nos mostre que um controle consciente e satisfatório da dor esteja próximo da utilização de opioides e AINEs no primeiro dia após o procedimento cirúrgico e de apenas AINEs nos dias seguintes. Vale ressaltar, que escores de dor pós-operatórios taxados como menores que 40 (na escala de 0 a 100 mm da EVA) são considerados satisfatórios pela maioria dos indivíduos (JENSEN, MARTIN e CHEUNG, 2005), ou seja, mesmo o Diclofenaco (AINE) isolado mostrou ser também satisfatório para o controle da dor, porém, comparativamente, sua associação com o opioide apresentou um alívio significativo da dor, não só apenas nos dados da pesquisa, mas também um alívio da dor com repercussão clínica relatada pelos pacientes.

Ao final do sétimo dia de pós-operatório os pacientes responderam a um questionário sobre a qualidade geral do medicamento. O medicamento diclofenaco + codeína foi significativamente melhor avaliado se comparado com o diclofenaco ($p=0,001$). Este é um dado extremamente importante pois congrega as experiências sentidas pelo paciente. Não apenas o controle da dor foi avaliado nesta questão, mas o aspecto geral da medicação, como seus efeitos colaterais, o bem estar geral do paciente e se o paciente se sentiu satisfeito com aquele medicamento. Na avaliação global, o medicamento Diclofenaco recebeu predominantemente a classificação de “bom” medicamento, tendo recebido adjetivos ruins como “razoável” e “péssimo” aproximadamente na mesma proporção que recebeu notas “excelente” e “muito bom”. Já a medicação diclofenaco + codeína, recebeu predominantemente a classificação de “excelente” medicamento, tendo recebido como pior classificação o adjetivo “razoável” e nenhum adjetivo “péssimo” foi atribuído a este medicamento.

No que diz respeito a medicação diclofenaco + codeína, o somatório dos adjetivos “excelente”, “muito bom” e “bom” atingem aproximadamente 92% e apenas 8% dos adjetivos foram como “razoável”. Se avaliarmos apenas as notas “excelente” e “muito bom”, a medicação diclofenaco + codeína recebeu aproximadamente 65% de notas nestas duas classificações contra apenas aproximadamente 38% para o Diclofenaco. Para nosso estudo este dado é tão valioso quanto os dados obtidos pela EVA nos parâmetros de dor. Isto se deve ao fato de que não apenas a dor foi levada em conta, mas também todas as características inerentes do medicamento. Esta grande disparidade dos resultados neste quesito é uma mostra importante de que os pacientes buscam cada vez mais conforto no período pós-operatório, e que o opioide consegue reunir as características necessárias para trazer este alívio para o paciente, sem que haja, entretanto, efeitos secundários deletérios a ponto de contraindicar tal medicamento.

Os pacientes também foram encorajados a registrar frases que achassem pertinentes. Poderia ser um sentimento, alguma reação sentida, enfim, quaisquer comentários que o paciente desejasse registrar era passível de ser anotado e anexado aos dados da pesquisa. Vinte e nove pacientes se manifestaram. Alguns fizeram comentários acerca das duas medicações e alguns apenas sobre uma delas. No total, foram registrados 39 comentários sobre os medicamentos. Sendo 22 comentários sobre o Diclofenaco + codeína (6 positivos e 16 negativos) e 17 sobre o Diclofenaco (17 negativos). Pode ser observado que, de maneira geral, as críticas envolvendo o diclofenaco + codeína foram relativas a enjoos náuseas e vômitos, e os elogios foram referentes ao seu satisfatório poder analgésico. Já em relação ao diclofenaco, a maioria das críticas foram relativas ao enjoo e à baixa capacidade analgésica do medicamento. Se fizermos uma observação da tabulação geral dos dados podemos notar que todos os pacientes que se queixaram do diclofenaco + codeína, ainda assim atribuíram melhor classificação para este remédio comparativamente ao diclofenaco. Isto nos permite concluir que apesar dos efeitos negativos relatados por 13 participantes da pesquisa (28%), houve, mesmo assim, uma grande preferência pelo opioide, nos indicando que o alívio da dor aparenta ser um fator tão importante, que ocorrências secundárias, como enjoo e náuseas chegam a ser suportáveis pelo paciente uma vez que ele esteja sem dor.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, podemos concluir que não houve diferença em relação ao controle do edema e trismo entre os medicamentos estudados. Concluimos também que a medicação diclofenaco (50 mg) + codeína (50 mg) é mais efetiva para o controle da dor pós-operatória nas primeiras 24 horas, e o grupo medicado com esta associação resgatou menor quantidade de medicação de socorro (paracetamol 500 mg) quando comparado com a medicação diclofenaco (50 mg).

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ARTEAGOITIA, I. et al. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 100, n. 1, p. e11-8, Jul 2005.

AU, A. et al. et al. 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**, v. 10, n. 6, p. e0127611, 2015.

BAKER, D. E. Valdecoxib. **Rev Gastroenterol Disord**, v. 2, n. 3, p. 116-25, Summer 2002.

BENETELLO, V. et al. The selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors valdecoxib and piroxicam induce the same postoperative analgesia and control of trismus and swelling after lower third molar removal. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 8, p. 1133-40, Aug 2007.

BUI, C. et al.; SELDIN, E. B.; DODSON, T. B. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 61, n. 12, p. 1379-89, Dec 2003.

CALVO, A. M. et al. Are antibiotics necessary after lower third molar removal? **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, v. 114, n. 5 Suppl, p. S199-208, Nov 2012.

CALVO, A. M. et al. Analgesic and anti-inflammatory dose-response relationship of 7.5 and 15 mg meloxicam after lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 36, n. 1, p. 26-31, Jan 2007.

CARRERA, I. et al. Alterations in monitored vital constants induced by various local anesthetics in combination with different vasoconstrictors in the surgical removal of lower third molars. **Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol**, v. 42, n. 1, p. 1-10, Jan-Apr 2000.

CHAVEZ, M. L.; DEKORTE, C. J. Valdecoxib: a review. **Clin Ther**, v. 25, n. 3, p. 817-51, Mar 2003.

CHIAPASCO, M.; DE CICCIO, L.; MARRONE, G. Side effects and complications associated with third molar surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 76, n. 4, p. 412-20, Oct 1993.

CHRISTENSEN, K. S.; CAWKWELL, G. D. Valdecoxib versus rofecoxib in acute postsurgical pain: results of a randomized controlled trial. **J Pain Symptom Manage**, v. 27, n. 5, p. 460-70, May 2004.

COLOMBINI, B. L. et al. Articaine and mepivacaine efficacy in postoperative analgesia for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 102, n. 2, p. 169-74, Aug 2006.

COOPER, S. A. Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. **Am J Med**, v. 77, n. 1A, p. 70-7, Jul 13 1984.

CORBETT, A. D. et al. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. **Br J Pharmacol**, v. 147 Suppl 1, p. S153-62, Jan 2006.

DANIELS, S. E. et al. The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetaminophen after oral surgery. **J Am Dent Assoc**, v. 133, n. 5, p. 611-21; quiz 625, May 2002.

DESJARDINS, P. J. Analgesic efficacy of piroxicam in postoperative dental pain. **Am J Med**, v. 84, n. 5A, p. 35-41, May 20 1988.

GALLAGHER, D. M.; EPKER, B. N. Infection following intraoral surgical correction of dentofacial deformities: a review of 140 consecutive cases. **J Oral Surg**, v. 38, n. 2, p. 117-20, Feb 1980.

GORTZAK, R. A.; OOSTING, J.; ABRAHAM-INPIJN, L. Blood pressure response to routine restorative dental treatment with and without local anesthesia. Continuous noninvasive blood pressure registration with a finger manometer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 73, n. 6, p. 677-81, Jun 1992.

GREGORIO, L. V. et al. A comparison of the clinical anesthetic efficacy of 4% articaine and 0.5% bupivacaine (both with 1:200,000 epinephrine) for lower third molar removal. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 106, n. 1, p. 19-28, Jul 2008.

HARGREAVES, K. M.; DIONNE, R. A. Endogenous pain pathways: applications to pain control in dental practice. **Compend Contin Educ Dent**, v. 3, n. 3, p. 161-6, May-Jun 1982.

HERSH, E. V. et al. Dose-ranging analgesic study of Prosorb diclofenac potassium in postsurgical dental pain. **Clin Ther**, v. 26, n. 8, p. 1215-27, Aug 2004.

HOUSTON, J. P. et al. Alveolar osteitis: a review of its etiology, prevention, and treatment modalities. **Gen Dent**, v. 50, n. 5, p. 457-63; quiz 464-5, Sep-Oct 2002.

ISIORDIA-ESPINOZA, M. A. et al. Risk of wound infection and safety profile of amoxicillin in healthy patients which required third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 53, n. 9, p. 796-804, Nov 2015.

JENSEN, M. P.; MARTIN, S. A.; CHEUNG, R. The meaning of pain relief in a clinical trial. **J Pain**, v. 6, n. 6, p. 400-6, Jun 2005.

JERJES, et al. et al. Experience versus complication rate in third molar surgery. **Head Face Med**, v. 2, p. 14, 2006.

JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, v. 413, n. 6852, p. 203-10, Sep 13 2001.

LARSEN, P. E. Alveolar osteitis after surgical removal of impacted mandibular third molars. Identification of the patient at risk. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 73, n. 4, p. 393-7, Apr 1992.

LOKKEN, P. et al. Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 8, n. 3-4, p. 209-16, Apr 4 1975.

LOPES, V. et al. Third molar surgery: an audit of the indications for surgery, post-operative complaints and patient satisfaction. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 33, n. 1, p. 33-5, Feb 1995.

MACLEOD, A. G. et al. Paracetamol versus paracetamol-codeine in the treatment of post-operative dental pain: a randomized, double-blind, prospective trial. **Aust Dent J**, v. 47, n. 2, p. 147-51, Jun 2002.

MAXWELL, C. Sensitivity and accuracy of the visual analogue scale: a psychophysical classroom experiment. **Br J Clin Pharmacol**, v. 6, n. 1, p. 15-24, Jul 1978.

MCGRATH, C. et al. Patient-centred outcome measures in oral surgery: validity and sensitivity. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 41, n. 1, p. 43-7, Feb 2003.

MONACO, G. et al. Antibiotic therapy in impacted third molar surgery. **Eur J Oral Sci**, v. 107, n. 6, p. 437-41, Dec 1999.

MUTLU, I.; ABUBAKER, A. O.; LASKIN, D. M. Narcotic prescribing habits and other methods of pain control by oral and maxillofacial surgeons after impacted third molar removal. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 71, n. 9, p. 1500-3, Sep 2013.

PETERSON, L. et al. **Contemporary Oral & Maxillofacial Surgery**. 6th. Saint Louis: Elsevier Mosby, 2013. ISBN 0323091776.

RODRIGO, M. R.; ROSENQUIST, J. B. Effect of conscious sedation with midazolam on oxygen saturation. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 46, n. 9, p. 746-50, Sep 1988.

SANTOS, C. F. et al. Epinephrine concentration (1:100,000 or 1:200,000) does not affect the clinical efficacy of 4% articaine for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, n. 12, p. 2445-52, Dec 2007.

SCHULTZE-MOSGAU, S. et al. Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 53, n. 1, p. 2-7; discussion 7-8, Jan 1995.

SENES, A. M. et al. Efficacy and Safety of 2% and 4% Articaine for Lower Third Molar Surgery. **J Dent Res**, v. 94, n. 9 Suppl, p. 166S-73S, Sep 2015.

SISK, A. L. Comparison of etidocaine and lidocaine for control of intra- and post-operative bleeding and pain. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 44, n. 1, p. 16-20, Jan 1986.

SMITH, J. B.; WILLIS, A. L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. **Nat New Biol**, v. 231, n. 25, p. 235-7, Jun 23 1971.

SOIN, A.; FANG, Z. P.; VELASCO, J. Peripheral Neuromodulation to Treat Postamputation Pain. **Prog Neurol Surg**, v. 29, p. 158-67, 2015.

TRACEY, I. Imaging pain. **Br J Anaesth**, v. 101, n. 1, p. 32-9, Jul 2008.

TROULLOS, E. S. et al. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 48, n. 9, p. 945-52, Sep 1990.

USTUN, et al . et al. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 96, n. 5, p. 535-9, Nov 2003.

VALLEJO, R.; DE LEON-CASASOLA, O.; BENYAMIN, R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. **Am J Ther**, v. 11, n. 5, p. 354-65, Sep-Oct 2004.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nat New Biol**, v. 231, n. 25, p. 232-5, Jun 23 1971.

YEOMANS, N. D. Consensus about managing gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? **BMC Med**, v. 13, p. 56, 2015.

ANEXOS

ANEXO A: Aprovação do Comitê De Ética em Pesquisa da FOB/USP

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Eficácia do anti-inflamatório não-esteroidal diclofenaco associado ou não ao opióide codeína para controle da dor, edema e trismo no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores com alto grau de dificuldade

Pesquisador: Paulo Zupelari Gonçalves

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30880914.1.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de Sao Paulo

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA EDUCACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 811.431

Data da Relatoria: 10/09/2014

Apresentação do Projeto:

Em procedimentos de extração de terceiros molares, o uso de anti-inflamatórios se torna muitas vezes necessários, e em casos de molares inferiores com impacção ou inclusos, este uso é rotineiro para minimizar o grau de dor e edema pós operatórios. Os anti-inflamatórios tradicionais como diclofenaco, ibuprofeno e piroxicam agem como inibidores da cicloxigenase-1(COX-1) e da cicloxigenase-2 (COX-2). Estes inibidores não exercem somente efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético, mas, também, causam efeitos colaterais sobre a mucosa gástrica, os rins e as plaquetas (DESJARDINS, 1988; CHAVEZ e DeKORTE, 2003; BAKER, 2002). Já em casos onde se torna necessário um alívio mais profundo da dor pós-operatória, como o cenário descrito inicialmente, a associação entre dois medicamentos com diferentes modos de ação e perfis de efeitos colaterais diferentes se apresenta com uma alternativa interessante na farmacologia. Alguns poucos trabalhos tem relatado efeito positivo e sinérgico quando da associação de fármacos de ações distintas com este objetivo, a fim de se reduzir possíveis efeitos colaterais e potencializando o efeito analgésico conseguido. A eficácia para o tratamento da dor através da associação de AINES (anti-inflamatórios não esteróides) e opióides tem sido demonstrada como uma boa opção para casos de cirurgia geral, cirurgia ortopédica e para

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP **Município:** BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: cep@fob.usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 811.431

cirurgias odontológicas. Especialmente para o tempo de uso da medicação nos casos odontológicos, eventos colaterais indesejados ocorrem em uma frequência menor tornando o uso destas associações interessantes (MACLEOD et al., 2002). Existe na literatura uma escassez de métodos adequados para a avaliação clínica de efeitos de agentes opióides e anti-inflamatórios. Um dos métodos mais bem aceitos na literatura para tal fim é a remoção bilateral de terceiros molares inferiores com posições semelhantes, tal qual como o proposto neste estudo.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do trabalho está claro e definido: avaliar a eficácia clínica destas duas drogas, tanto o diclofenaco, quanto o diclofenaco associado à codeína, no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores, levando-se em consideração seus efeitos para controle da dor, edema e trismo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram apresentados no preenchimento da plataforma, no projeto completo e sobretudo no TCLE.

Os riscos da presente pesquisa são pequenos e envolvem: perda de sensibilidade temporária do lábio inferior e língua (a estímulos, tais como toque, calor, gelo, etc), marcas roxas na área cirúrgica, inchaço temporário do rosto, ou seja, possíveis eventos passageiros. Os riscos de uso de anti-inflamatórios prescritos para o período pós-operatório são vários e incluem riscos comuns, incomuns, raros e muito raros. Tais riscos encontram-se

profundamente detalhados no projeto de pesquisa e no TCLE uma vez que as bulas das medicações utilizadas foram incluídos na íntegra. Ainda existem riscos mínimos de efeitos decorrentes da administração dos anestésicos locais: tontura, tremores, visão embaçada ou efeitos sobre o sistema nervoso central e cardiovascular (cérebro e coração). Entretanto, para qualquer possível efeito adverso que for sentido, o sujeito da pesquisa será amparado pela equipe de pesquisadores nas dependências do departamento e, se se fizer necessário, o suporte da UNIMED será utilizado e o acompanhamento do paciente se dará no hospital da UNIMED de Bauru.

Os benefícios que o voluntário colherá por participar desta pesquisa também estão relacionados à saúde bucal como resultado das extrações: prevenção de inflamação na gengiva em volta do dente do siso, não deixar que a raiz do dente na frente do dente do siso seja comida, não deixar que um cisto se forme, não deixar que os dentes fiquem tortos caso o dente do siso seja deixado na boca.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA CEP: 17.012-901
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3235-8356 Fax: (14)3235-8356 E-mail: cep@fob.usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 811.431

A pesquisa é de ordem clínica, no modelo split-mouth/ boca dividida, envolvendo 50 pacientes, todos com idade mínima de 18 anos, com dois terceiros molares inferiores inclusos impactados/ inclusos para a avaliação do efeito analgésico/ anti-inflamatório do diclofenaco ou deste associado à codeína. O projeto será desenvolvido no setor clínico do Laboratório de Farmacologia da FOB. Todas as questões apontadas no parecer prévio foram pontualmente esclarecidas de forma coerente, sendo abrangidas no preenchimento da plataforma, no projeto completo e no TCLE, contemplando os aspectos éticos requeridos de acordo com a Resolução 466.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As dúvidas apontadas no parecer anterior, principalmente quanto a detalhes de procedimentos e cuidados em relação aos possíveis riscos das etapas do tratamento foram esclarecidas

Recomendações:

Sugerimos que, devido à complexidade do texto do TCLE, que seja recomendada a explicação e entrega do termo em sessão prévia ao dia do tratamento para que haja de fato condições de esclarecer ao participante, todos os aspectos envolvidos na sua participação espontânea à pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há nenhum impeditivo de caráter ético. Todas as questões foram esclarecidas, permanecendo a recomendação supracitada.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 24.9.2014, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA CEP: 17.012-901
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3235-8356 Fax: (14)3235-8356 E-mail: cep@fob.usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 811.431

BAURU, 29 de Setembro de 2014

Assinado por:
Izabel Regina Fischer Rubira Bullen
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

ANEXO B: Escala Visual Analógica - EVA

2 dias: _____ - _____

7 dias _____ - _____

Paciente: _____ Cor do saquinho: _____

REMÉDIO DO SAQUINHO

Serão tomados por 4 dias nos seguintes horários: ____h____; ____h____; ____h____e ____h____

Fazer um "X" na escala em todos os horários anotados nesta ficha

Dia: __/__/__

Horário: _____

Ausência de dor

Pior dor possível

Dia: __/__/__

Horário: _____

Ausência de dor

Pior dor possível

Dia: __/__/__

Horário: _____

Ausência de dor

Pior dor possível

Dia: __/__/__

Horário: _____

Ausência de dor

Pior dor possível

Dia: __/__/__

Horário: _____

Ausência de dor

Pior dor possível

Dia: __/__/__

Horário: _____

Ausência de dor

Pior dor possível

Dia: __/__/__

Horário: _____

Ausência de dor

Pior dor possível

Dia: __/__/__

Horário: _____

Ausência de dor

Pior dor possível

Dia: __/__/__

Horário: _____

Ausência de dor

Pior dor possível

Dia: __/__/__

Horário: _____

Ausência de dor

Pior dor possível

OBS: se precisar tomar o outro remédio (da cartela – SOCORRO), anotar o horário e fazer um "X" na escala da outra folha

Qualquer dúvida ou se precisar mais remédios ligar p/ Dr Paulo 981113780, Dra Giovana 997827828 ou no departamento de Farmacologia 32358282.

ANEXO C: Escala Visual Analógica para a medicação de socorro (paracetamol 500mg)

REMÉDIO DE SOCORRO

Fazer um "X" na escala em todos os horários

Anotar dia e horário que precisou do medicamento de SOCORRO

Dia: __/__/__	_____
Horário: _____	Ausência de dor Pior dor possível
Dia: __/__/__	_____
Horário: _____	Ausência de dor Pior dor possível
Dia: __/__/__	_____
Horário: _____	Ausência de dor Pior dor possível
Dia: __/__/__	_____
Horário: _____	Ausência de dor Pior dor possível
Dia: __/__/__	_____
Horário: _____	Ausência de dor Pior dor possível
Dia: __/__/__	_____
Horário: _____	Ausência de dor Pior dor possível
Dia: __/__/__	_____
Horário: _____	Ausência de dor Pior dor possível
Dia: __/__/__	_____
Horário: _____	Ausência de dor Pior dor possível
Dia: __/__/__	_____
Horário: _____	Ausência de dor Pior dor possível

Qualquer dúvida ou se precisar mais remédios ligar p/ Dr Paulo 981113780 ou no departamento de Farmacologia 32358282.

DADOS A SEREM COLETADOS NA SALA DE CIRURGIA – Pesquisa Paulo Zupelari Gonçalves

NOME DO PACIENTE: _____ GÊNERO: _____ DATA: ____/____/____

LADO OPERADO: _____ SALIVA: _____

1) ABERTURA DE BOCA PRÉ-OPERATÓRIA: _____ ABERTURA DE BOCA APÓS 2 DIAS: _____ 7 DIAS: _____

2) TEMPERATURA: PRÉ-OPERATÓRIA: _____ 2 DIAS: _____ 7 DIAS: _____

3) EDEMA:

BASAL			2 DIAS			7 DIAS		
A	B	C	A	B	C	A	B	C

4) PRESSÃO ARTERIAL, FREQUÊNCIA CARDÍACA, OXIMETRIA E ÍNDICE DE SANGRAMENTO:

	Antes da cirurgia			1º tubete			Incisão			Retalho			Osteotomia			Extração			Limpeza			Sutura		
	P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D	P	S	D
Pressão Arterial																								
Frequência Cardíaca																								
Oximetria																								
Índice de Sangramento																								

- 5) HORÁRIO DA 1ª INSERÇÃO DA AGULHA PARA A ANESTESIA LOCAL: _____
- 6) HORÁRIO DO INÍCIO DA AÇÃO DO ANESTÉSICO LOCAL: _____
- 7) TOTAL DE TUBETES PARA ANESTESIA LOCAL: _____
- 8) HORÁRIO DA 1ª INCISÃO COM A LÂMINA DE BISTURI: _____ /FIM DA CIRURGIA: _____
- 9) INCIDÊNCIA, TIPO E GRAVIDADE DAS REAÇÕES ADVERSAS: _____
- 10) FOI REALIZADA OSTEOTOMIA? _____ B) FOI REALIZADA ODONTOSECÇÃO _____
- 11) DIFICULDADE DA CIRURGIA: _____ QUALIDADE DA ANESTESIA: _____
- 12) QUALIDADE DA CICATRIZAÇÃO NO MOMENTO DA RETIRADA DE PONTOS (APÓS 7 DIAS): _____
- 13) AVALIAÇÃO GLOBAL: () EXCELENTE () MUITO BOM () BOM () RAZOÁVEL () PÉSSIMO
- 14) INCIDÊNCIA, TIPO E GRAVIDADE DAS REAÇÕES ADVERSAS AO REMÉDIO: _____

ANEXO E: Consort