UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

GIOVANA MARIA WECKWERTH

**Comparação da eficácia clínica do naproxeno, associado ou não
ao esomeprazol, no controle da dor, edema e trismo em exodontias de
terceiros molares inferiores**

BAURU
2016

GIOVANA MARIA WECKWERTH

**Comparação da eficácia clínica do naproxeno, associado ou não
ao esomeprazol, no controle da dor, edema e trismo em exodontias de
terceiros molares inferiores**

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 Biologia Oral.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos

Versão Corrigida

BAURU
2016

Weckwerth, Giovana Maria

Comparação da eficácia clínica do naproxeno, associado ou não ao esomeprazol, no controle da dor, edema e trismo em exodontias de terceiros molares inferiores / Giovana Maria Weckwerth – Bauru, 2016.

93 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, por processos fotocopiantes e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 855.940
Data: 28/10/2014

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, pessoas maravilhosas que sempre me apoiaram e investiram em meus estudos, vibrando a cada conquista e realização. Para vocês dedico todo meu trabalho e esforço!

AGRADECIMENTOS

Agradeço...

A Deus, por iluminar minha vida, meu caminho e minhas escolhas, abençoando a mim e minha família nos momentos mais difíceis e nos mais felizes também, como na realização deste trabalho!

Aos meus avós Paternos **Guilherme Weckwerth** e **Silvina Fornazzari Weckwerth** (*In Memoriam*) e maternos **Clarindo Modesto** e **Maria José Mendes**, por sempre olharem por mim, e mesmo ausentes abençoarem-me.

A minha amada mãe **Solange Aparecida Modesto Weckwerth**, por estar sempre ao meu lado, mesmos nos momentos mais difíceis, me aconselhando e me ouvindo, acalmando minhas angústias e sossegando meu coração. Obrigada por me conhecer melhor do que ninguém e ter sempre a palavra certa para me guiar e o ombro amigo para me ajudar, com amor e carinho. Saiba que é um orgulho ter você como mãe e maior orgulho ainda ser comparada a você, minha maior referência de perseverança e garra. Te amo incondicionalmente!

Ao meu amado pai **Guilherme Weckwerth Filho**, por tudo que representa em minha vida. Por todo esforço, dedicação e preocupação com minha educação e de minha irmã, Te amo demais. Muito obrigada por comemorar comigo minhas vitórias, chorar minhas derrotas, e principalmente me levantar e incentivar nos momentos de dúvidas e frustração, obrigada por ser meu companheiro e amigo. Palavras são pouco para dizer o que você e a mamãe representam para mim. Meu maior orgulho é ver a alegria estampada em seus olhos quando faço algo bom, por isso sempre buscarei fazer o bem e o melhor às pessoas. Te amo incondicionalmente!

A minha amada irmã **Marcela Maria Weckwerth**, por todo companheirismo e amizade que temos. Você é parte fundamental em minha vida e sem você ela seria muito vazia. Obrigada por ser minha amiga e conselheira em todos os momentos possíveis e imagináveis. Obrigada por todo carinho e amor, mesmo quando foi difícil me aguentar, e principalmente obrigada por confiar em mim e me apoiar. Amo você!

Ao meu amado parceiro e companheiro **Eduardo Ferreira Miranda**, pessoa mais do que especial em minha vida. Você me ensinou a nunca desistir ou esmorecer frente às dificuldades, mas sim a aprender com elas e melhorar cada vez mais. Você faz parte dessa vitória e de minha vida também. Parece-me impossível pensar na vida sem você ao meu lado. Não tenho palavras para descrever meu amor por você. Te amo!

A minha amada amiga **Stephanie Badaró Garcia**, que me auxiliou em todos os momentos de incertezas e angústias, me apoiando e dando sempre os melhores conselhos de vida pessoal acadêmica. Foi com você que comemorei também todas as minhas felicidades e conquistas desde o colegial, e tenho certeza que será para sempre assim. Eu e você lado a lado, amigas inseparáveis. Amo você demais minha Best!

Ao meu orientador **Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos**, que me deu a oportunidade de ser sua aluna e de trabalhar com ele e sua maravilhosa equipe de pesquisa. Foi com vocês que eu aprendi o real sentido de uma equipe de pesquisa, pois o senhor nos ensinou que sozinhos não somos nada, mas juntos temos uma força incrível! O senhor é uma pessoa iluminada por Deus, que não mede esforços para ajudar aos seus alunos. Tenho orgulho de ser sua orientada e de pertencer a sua equipe de pesquisa, muito obrigada por essa oportunidade!
Que Deus ilumine e abençoe você e sua família!

Ao meu anjo da guarda, a **Prof.^a Dr.^a Lucimara Teixeira das Neves**, minha eterna professora, que tanto me ensinou desde a graduação, e até hoje me ensina muito. Tenho certeza que nossa parceria será eterna, pois eu sempre serei sua “primeira aluna” de pesquisa! Muito obrigada por tudo, jamais me esquecerei de você professora!

À **Dra. Adriana Maria Calvo**, que tanto me ensinou durante estes dois anos, sempre disposta a me ajudar em tudo relacionado à minha pesquisa e meu mestrado. Obrigada por toda paciência, carinho e dedicação. Tenho certeza que continuaremos trabalhando juntas por muito tempo ainda!

Ao amigo **Paulo Zupelari Gonçalves**, que me ensinou muito do que eu sei hoje em dia sobre cirurgia e farmacologia. Muito obrigada por todo empenho e todo cuidado que teve ao me ensinar as lições mais básicas e também as mais complexas sobre exodontias de terceiros molares. Serei eternamente grata por tudo que me ensinou como cirurgiã-dentista e como amigo. Muito obrigada por todos os ensinamentos e todas as risadas que demos juntos durante estes anos meu querido amigo Russo!

Ao amigo **Luis Fernando Simoneti**, que me ajudou em todos os dias de minha pesquisa, sempre com muito bom humor e dicas maravilhosas, para terminar minhas cirurgias sempre em tempo record. Você é uma pessoa muito paciente e educada, e gostaria de agradecer imensamente por fazer parte deste grupo de pesquisa e por ter me ajudado tanto durante estes dois anos! Muito obrigada Simonete!

As funcionárias **Elza de Araújo Torres e Viviane Parisi Santos**, por toda a paciência e carinho com que ajudaram na execução de minha pesquisa, sempre dispostos a me auxiliar mesmo nos horários mais difíceis e nos dias mais conturbados do laboratório, sempre com muita disposição e carinho! Muito obrigada pela dedicação que vocês têm a este departamento! Nossas pesquisas não conseguiriam ser realizadas sem o esforço e participação ativa de vocês! Obrigada por serem pessoas tão maravilhosas! Terei vocês para sempre em meu coração como verdadeiros amigos e exemplos a serem seguidos!

Aos amigos que me ajudaram durante as realizações das cirurgias da minha pesquisa, **Gabriela Pereira de Souza, Thais Francine Garbieri e Michele Alves Garcia** por serem tão solícitas e me ajudarem nas horas mais apertadas e nos momentos mais adversos... vocês foram importantes para a finalização da minha pesquisa. Obrigada por toda ajuda meninas! Vocês são especiais!

Ao amigo **Thiago José Dionísio**, que é um profissional exemplar e um professor maravilhoso, que não mede esforços para ajudar a todos os pesquisadores não só desta faculdade, mas de outras também. É admirável sua dedicação, respeito e determinação com seu trabalho pela Ciência Brasileira. Sou grata a toda a ajuda que proporcionou durante estes dois anos de meu mestrado e a tudo o que me ensinou.

Muito obrigada mesmo!

Ao **Daniel Brozowski** que sempre me ajudou em minhas traduções, resumos, artigos e nas minhas cirurgias de pesquisa também. Você é um profissional excelente e também um amigo. Muito obrigada por me ajudar sempre com sorriso no rosto e de bom humor! Sempre que precisar você pode contar comigo Dan!

À agência Financiadora, **FAPESP** – processo: 2013/26467-2, que acreditou no potencial deste trabalho e forneceu total apoio financeiro para a realização desta.

Muito obrigada!

A minha querida e amada **FOB- USP**, faculdade na qual fui acolhida de braços abertos em 2009, e onde tive as melhores oportunidades e o melhor ensino que poderia imaginar desde minha graduação. Agradeço por tudo que me foi proporcionado em todos estes anos, e espero continuar aqui por muito tempo ainda, engrandecendo a o nome desta casa, da qual tenho muito orgulho de pertencer, a nossa amada FOB - USP!

“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas”.

Claude Lévi-Strauss

RESUMO

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são frequentemente utilizados para controlar a dor pós-operatória e inflamação em pacientes após a cirurgia oral e maxilofacial, mas eles são muitas vezes associados a problemas gastrointestinais. Recentemente, o AINE naproxeno foi introduzido no mercado em combinação com esomeprazol, um inibidor da bomba de prótons que reduz a formação de ácido do estômago, com o intuito de amenizar esses efeitos colaterais. Usando um design duplo-cego randomizado e cruzado, este estudo teve como objetivo avaliar, pela primeira vez, o controle da dor aguda pós-operatória em 46 pacientes que consumiram um comprimido de NE (naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg) ou de naproxeno puro (500 mg) a cada 12 horas por 4 dias após a cirurgia dos dois terceiros molares inferiores em posições semelhantes, em dois momentos distintos. As pacientes do sexo feminino relataram significativamente mais dor em 1, 1,5, 2, 3 e 4 horas após a cirurgia e também consumiram sua primeira medicação de socorro (paracetamol) em um tempo significativamente menor quando consumiram NE em comparação com naproxeno puro (3,7 horas e 6,7 horas, respectivamente). Não foram encontradas diferenças significativas nos pacientes do sexo masculino entre cada grupo de pesquisa. Em conclusão, o naproxeno melhorou o manejo da dor aguda pós-operatória quando comparado ao NE em mulheres, embora, ao longo de todo o estudo, a dor foi considerada leve após o uso de ambos os medicamentos em homens e mulheres com escores de dor em média bem abaixo de 40 mm na EAV.

PALAVRAS-CHAVE: Dor; Edema; Trismo; Naproxeno; Terceiro molar inferior; Anti-inflamatórios não-esteroidais.

ABSTRACT

Comparison of the clinical efficacy of naproxen, associated or not with esomeprazole, in the control of pain, swelling and trismus in lower third molar removal

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are frequently used to manage postoperative pain and inflammation in patients after oral and maxillofacial surgery, yet they are often associated with gastrointestinal problems. Recently the NSAID naproxen was introduced in combination with esomeprazole, a proton pump inhibitor that reduces stomach acid formation, in an effort to assuage these side effects. Using a double-blinded randomized crossover design, this study aimed to evaluate, for the first time, acute postoperative pain management in 46 volunteers who consumed a tablet of either naproxen (500 mg) with esomeprazole (20 mg) (NE) or only naproxen (500 mg) every 12 hours for 4 days after extractions of the two lower third molars, in two different appointments. Female volunteers reported significantly more pain at 1, 1.5, 2, 3 and 4 hours after surgery and also consumed their first rescue medication (acetaminophen) at a time significantly earlier when consuming NE when compared to naproxen (3.7 hours and 6.7 hours, respectively). No significant differences were found in the males between each research group. In conclusion, naproxen improved acute postoperative pain management when compared to NE in women although, throughout the entire study, pain was mild after the use of both drugs in both men and women with pain scores on average well below 40 mm on the VAS.

Keywords: oral surgery, third molar, pain, naproxen, esomeprazole, NSAIDs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Fluxograma do recrutamento dos pacientes participantes da pesquisa.....	31
Figura 2	- Método utilizado para medida do edema facial.	38
Figura 3	- Grau de dificuldade das cirurgias de terceiros molares inferiores em posições semelhantes realizadas sob anestesia local.	45
Figura 4	- Qualidade de cicatrização do local operado avaliado no 7º dia de pós-operatório.	45
Figura 5	- Avaliação Global feita pelos pacientes sobre o naproxeno (500 mg), em comparação com NE (naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg), no período pós-operatório no momento de retirada dos pontos, avaliados usando uma escala de 5 níveis. (n= 46 para cada grupo).	46
Figura 6	- Qualidade da anestesia local proporcionada pela articaína 4% com epinefrina 1:200.000 em pacientes com necessidade de exodontias bilateral de terceiros molares inferiores em posições semelhantes.	47
Figura 7	- Temperatura corpórea dos pacientes no pré-operatório, 2º e 7º dias de pós-operatório. Dados representados como média +/- desvio padrão da média (n= 46 para cada grupo).	48
Figura 8	- Escores de dor pós-operatória relatadas pelos pacientes nos tempos [0, 15, 30 e 45 min, 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24 h, 48, 72 e 96 h]. Os dados são representados em mediana [IIQ] (n=46 para cada grupo).	49
Figura 9	- Valores de pressão sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) (em mmHg) em diferentes fases das exodontias de terceiros molares inferiores em posições semelhantes. Os dados são representados em média +/- desvio padrão da média (n=46 para cada grupo).	50
Figura 10	- Valores de frequência cardíaca (em batimentos /min) em diferentes fases das exodontias de terceiros molares inferiores em posições semelhantes. Os dados são representados em média +/- desvio padrão da média (n=46 para cada grupo).	50

Figura 11 - Valores de saturação de oxigênio (%) em diferentes fases das exodontias de terceiros molares inferiores em posições semelhantes. Os dados são representados em média +/- desvio padrão da média (n=46 para cada grupo).....	51
Figura 12 - Sangramento intra-operatório em diferentes fases da exodontias de terceiros molares inferiores em posições semelhantes. Os dados são representados em média +/- Desvio padrão da média (n=46 para cada grupo). (1) sangramento mínimo; 2) sangramento normal; 3) sangramento excessivo).	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros hemodinâmicos avaliados durante a pesquisa	39
Tabela 2 - Parâmetros pré, intra e pós-operatórios analisados na pesquisa, (Vide Metodologia na Tabela 1)	44

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

%	por cento
AINES	Anti-inflamatório não esteroidal
bpm	batimentos por minuto
COX	Ciclooxigenase
COX 1	Ciclooxigenase 1
COX 2	Ciclooxigenase 2
DPM	desvio padrão da média
et al	e colaboradores
EAV	escala analógica visual
FOB	Faculdade de odontologia de Bauru
h	hora
IIQ	Intervalo Interquartil
ml	mililitros
min	minuto
mg	miligramas
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
n	número da amostra
NE	Naproxeno (500 mg) com ezomeprasol (20mg)
p	nível de significância
PGs	prostaglandinas
PAS	Pressão arterial sistólica
PAM	Pressão arterial média
PAD	Pressão arterial diastólica
SNC	sistema nervoso central
SpO ₂	Saturação de oxigênio
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

$\pm$ - média

$>$ - maior

$<$ - menor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO e REVISÃO DE LITERATURA	17
2	PROPOSIÇÃO	25
3	MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1	CASUÍSTICA.....	29
3.2	MÉTODOS	32
3.2.1	Intervenção	32
3.2.2	Parâmetros Cirúrgicos Avaliados	36
3.2.3	Método Estatístico.....	40
4	RESULTADOS	43
5	DISCUSSÃO	55
6	CONCLUSÕES.....	65
	REFERÊNCIAS	69
	ANEXOS	77

1 Introdução e
Revisão de Literatura

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A extração bilateral dos terceiros molares inferiores em posições semelhantes, atualmente é o modelo de estudo mais utilizado para a avaliação e investigação da eficácia e dos efeitos farmacológicos de novos compostos destinados ao tratamento da dor aguda pós-operatória, como analgésicos e anti-inflamatórios (SINET-PEDERSEN et al., 1986; SISK; GROVER, 1990; MORRISON et al., 2000; MICHAEL HILL et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; KÖSEOĞLU et al., 2008; VARNER et al., 2009; KARA et al., 2010; BJÖRNSSON; SIMONSSON, 2011; TRINDADE et al., 2011; TRINDADE et al., 2012; MOORE; HERSH, 2013; MORRE; DERRY, 2013; QUIDING et al., 2013; YOUNG et al., 2013; AKBULUT et al., 2014). Esse tipo de procedimento cirúrgico é preconizado para o estudo, uma vez que na região onde é realizada a extração são manipulados e traumatizados alguns tecidos, como tecido ósseo, muscular, que são compostos também por tecido conjuntivo frouxo que contém vasos sanguíneos e linfáticos. Devido a sua manipulação, uma série de alterações funcionais e estruturais são esperadas, dentre elas estão a liberação de exsudato inflamatório e formação de edema, com subsequente aparecimento de trismo e dor. (SISK et al., 1986; SISK; GROVER, 1990; KÖSEOĞLU et al., 2008; KARA et al., 2010; AKBULUT et al., 2014).

Muitos estudos têm utilizado esse tipo de procedimento odontológico como protocolo para avaliar o efeito farmacológico de medicamentos e sua ação no combate a inflamação pós-operatória e suas manifestações dolorosas mais frequentemente relatadas, que são: dor, edema e trismo (BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; KARA et al., 2010; TRINDADE et al., 2011; TRINDADE et al., 2012; AKBULUT et al., 2014).

Outros estudos analisam também algumas variáveis individuais como idade, sexo do pacientes, nível de dificuldade cirúrgica e grau de especialização do Cirurgião-dentista para verificar se existe algum tipo de influência dessas variáveis nos efeitos pós-operatórios, principalmente relacionados a dor, edema e trismo, após exodontias de terceiros molares inferiores impactados (CALVO et al., 2012; OSUNDE; SAHEEB, 2015; LEE et al., 2015).

A dor decorrente da extração de terceiros molares geralmente é de curta duração e de intensidade moderada, com maior intensidade dolorosa logo após o

procedimento cirúrgico, e na maioria das vezes os pacientes necessitam de medicamentos analgésicos no pós-operatório (McGRATH et al., 2003). Muitos estudos avaliam também a necessidade do paciente de utilizar analgésicos além da medicação já prescrita para alívio da dor, que é conhecida como medicação de socorro, no caso Paracetamol. Dessa forma pode-se analisar a eficácia do medicamento avaliado na modulação da dor, de acordo com a necessidade de utilização suplementar da medicação de socorro (SINET-PEDERSEN et al., 1986; MICHAEL HILL et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; VARNER et al., 2009; BJÖRNSSON; SIMONSSON, 2011; TRINDADE et al., 2011; TRINDADE et al., 2012; MARQUES et al., 2014).

Alguns estudos relatam também a utilização de procedimentos diferenciados para alívio da dor, edema e trismo pós-operatórios, como o uso de crioterapia, aplicação de laser, utilização de campo eletromagnético pulsátil entre outros (POUCHAIN et al., 2015; STOCCHERO et al., 2015).

O edema é formado devido à manipulação dos tecidos durante a cirurgia, e apresenta intensidade máxima após 48 horas do procedimento cirúrgico de extração de terceiros molares inferiores (TROULLLOS et al., 1990).

O trismo, ou a limitação da abertura bucal, após exodontia de terceiros molares, está intimamente ligado ao nível de edema e inflamação gerado pela cirurgia, ou seja, quanto maior for o nível de edema advindo de uma resposta inflamatória, espera-se um maior grau de limitação de abertura bucal. Esta limitação nota-se presente em intensidade moderada apresentando poucas exceções nas quais alguns pacientes apresentam trismo mais severo (GRAZIANI et al., 2006).

Como método de avaliação da dor aguda pós-operatória, alguns pesquisadores utilizam escalas analógicas visuais (EAV), nas quais os pacientes relatam a intensidade de sua dor (QUIDING et al., 2013; MARQUES et al., 2014; POUCHAIN et al., 2015). Todavia, muitas vezes essa avaliação da modulação da intensidade da dor ou seu alívio é difícil de ser realizada, devido à ingestão de medicação de socorro, Paracetamol (1000mg) para o controle da dor do paciente (MICHAEL HILL et al., 2006; BJÖRNSSON; SIMONSSON, 2011).

Para prevenir a ocorrência de complicações pós-operatórias, como a dor aguda, estudos indicam a utilização de medicamentos e procedimentos físicos, como utilização de compressas geladas logo após as cirurgias. Junto com estes procedimentos, os Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) têm sido

extensivamente utilizados como coadjuvantes para a diminuição destas complicações pós-operatórias derivadas das extrações de terceiros molares inferiores (SISK; GROVER, 1990; KÖSEOĞLU et al., 2008; VARNER et al., 2009; KARA et al., 2010; POUCHAIN et al., 2015).

Evidências científicas demonstram que os AINES apresentam seu efeito terapêutico por meio da inibição das ciclooxigenases (COX), e isso determina a inibição da produção de prostaglandinas (PGs) e tromboxanas (SMITH; WILLIS, 1971; VANE, 1971). Segundo a literatura, às prostaglandinas (PGs) por si só não causam dor, mas potencializam a ação de mediadores químicos da inflamação (como a bradicinina) nas fibras nociceptivas, o que, consequentemente, causa uma amplificação da dor (DIONNE; BERTHOLD, 2001).

As COX são conhecidas em duas isoformas: a COX-1, e a COX-2, sendo assim, existem dois tipos de AINES: os não seletivos (que inibem a COX-1 e a COX-2) e os que inibem seletivamente a COX-2.

Diferentes tipos de AINES podem inibir não seletivamente tanto a COX-1 quanto a COX-2, ou inibir seletivamente a COX-2. Assim, os AINES, tais como a aspirina, que afetam a COX-1 mais do que a COX-2, têm propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética, mas também muitas vezes levam à formação de úlceras gástricas e de problemas gastrointestinais associados com a inibição de COX-1. Além disso, estes problemas gástricos podem levar a uma dor significativa independente da condição original.

Deve-se levar em conta também que, quando comparado com os homens, as mulheres têm aumentado somatização dor, sensibilidade e intolerância para os vários tipos de dor (AMANDUSSON; BLOMQVIST, 2013). Além disso, alguns sintomas de dor demonstraram flutuar com o ciclo menstrual (JOHANNES et al., 1995; LeRESCHÉ et al., 2003), apesar de outras investigações serem necessárias. Ao examinar os parâmetros hemodinâmicos renais Cherney et al. (2008) descobriram que as mulheres foram significativamente sensíveis a COX-2, enquanto os homens não, e eles hipotetizaram que as mulheres podem ter uma maior atividade basal da prostaglandina quando comparadas aos homens (CHERNEY et al., 2008). Eles também hipotetizaram que as prostaglandinas vasodilatadoras são mais eficazes em mulheres do que em homens (CHERNEY et al., 2008). Em modelos animais, outros autores apontam o estrogênio como fator

mediador, uma vez que o estrogênio aumentou a síntese de prostaglandina vasodilatadora (EATMAN et al., 2001; JUN et al., 1998; BAYORH et al., 2001). Portanto, mecanismos mediados pela COX-2 podem ser significativamente afetados pelo estrogênio e, portanto, pelo sexo.

Os AINES são comumente prescritos para o combate de uma grande variedade de condições dolorosas inflamatórias, como osteoartrite, gota, doenças reumatológicas, cirurgias ginecológicas, trauma de tecidos moles e dor pós-operatória (RODA, et al., 1992; MICHAEL HILL et al., 2006; KÖSEOĞLU et al., 2008; YOUNG et al., 2013). Apesar de sua eficiência no controle da dor, existem alguns AINES que, se administrados por tempo prolongado e em dosagem muito alta, podem gerar reações adversas, como problemas graves gastrointestinais, cardiovasculares, hepáticos, eventos adversos renais, oculares e no sistema nervoso central (RODA et al., 1992; KÖSEOĞLU et al., 2008; KARA et al., 2010; YOUNG et al., 2013; CHOI et al., 2015).

Além de sua ampla utilização para reversão de quadros dolorosos diversos, os AINES também são comumente utilizados na prática clínica odontológica, tal como no tratamento de dor orofacial ou dor após os procedimentos cirúrgicos como extrações dentárias (SINET-PEDERSEN et al., 1986; SISK; GROVER, 1990; RODA et al., 1992; MORRISON et al., 2000; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; KÖSEOĞLU et al., 2008; TRINDADE et al., 2011; TRINDADE et al., 2012).

Um destes AINES, muito utilizado em pesquisas odontológicas, é o Naproxeno (500 mg), derivado do ácido propiônico, um inibidor não seletivo da ciclooxigenase, que possui propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, devido ao bloqueio da síntese das prostaglandinas (RODA et al., 1992; SELÇUK et al., 1998; MICHAEL HILL et al., 2006; KÖSEOĞLU et al., 2008; KARA et al., 2010). O Naproxeno apresenta uma eficácia no combate à dor aguda e crônica documentada por diversas pesquisas, como osteoartrite, espondilite anquilosante e artrite reumatoide (BJÖRNSSON; HAANAES; SKOGLUND, 2003; MICHAEL HILL et al., 2006; KÖSEOĞLU et al., 2008; KARA et al., 2010; BJÖRNSSON; SIMONSSON, 2011; YOUNG et al., 2013), mas está associado a quadros de reações adversas, dentre elas, problemas gastrointestinais, sangramento e perfurações estomacais e

cefaleias (RODA et al., 1992; BJØRNSSON; HAANAES; SKOGLUND, 2003; YOUNG et al., 2013).

O naproxeno apresenta início de seu efeito analgésico, segundo pesquisas, cerca de 40 minutos a 1 hora, após a cirurgia, com duração média de analgesia de aproximadamente 11,3 horas (RODA et al., 1992; SELÇUK et al., 1998; VARNER et al., 2009).

Em vista destas complicações gastrointestinais, um revestimento entérico de esomeprazol de magnésio (20 mg) foi desenvolvido em associação com Naproxeno (500 mg). Em particular, um comprimido oral de Naproxeno / esomeprazol (NE) apresenta duas dosagens, 500/20 mg e 375/20 mg (VIMOVO™, 2010).

NE é um produto indicado para o alívio dos sinais e sintomas de osteoartrite, artrite reumatóide e espondilite anquilosante, e diminui o risco de desenvolvimento de úlceras gástricas em pacientes com risco de desenvolvimento destas úlceras associadas aos AINES. Segundo o fabricante, NE não é recomendado para o tratamento inicial da dor aguda, porque a absorção do Naproxeno está atrasada em comparação a absorção de outros produtos contendo Naproxeno. Os estudos controlados realizados com o medicamento, até o momento não se estenderam para além de 6 meses (VIMOVO™, 2010).

Basicamente, o esomeprazol inibe a bomba de prótons H^+/K^+ -ATPase, e um revestimento entérico de esomeprazol sobre o de Naproxeno, que é ativado pelo ácido estomacal, que deveria, em teoria, reduzir a secreção de prótons no estômago. Ou seja, a absorção do Naproxeno é atrasada em cerca de 26 a 72 minutos, enquanto o revestimento de esomeprazol é absorvido (VIMOVO™, 2010). A redução do ácido gástrico pelo esomeprazol em essência pode proteger a mucosa do estômago de problemas gastrointestinais associados com a inibição da COX-1, enquanto que a concentração de plasmática de Naproxeno aumenta (VIMOVO™, 2010). Por conseguinte, o alívio da dor aguda pode ser retardado com NE em comparação com o Naproxeno puro, no entanto, problemas gastrointestinais podem ser reduzidos (VIMOVO™, 2010).

Angioglio et al. (2014) analisaram 5 estudos fase III de acompanhamento de pacientes que faziam ou não o uso de baixas doses de aspirina concomitantemente com uma dose fixa de Naproxeno associado a esomeprazol, para controle de dores crônicas, e observaram que seu uso parece ser bem

tolerado, independente do uso concomitante de aspirina, e ele oferece ainda proteção significativa contra úlceras, erosões e problemas gástricos, em comparação com o uso de Naproxeno puro.

No entanto deve notar-se que os anestésicos locais tipicamente empregues durante extração de terceiros molares, com necessidade de osteotomias pode durar cerca de 195 minutos após a cirurgia e, assim, a dor pós-operatória será imediatamente mantida por uma combinação de anestesia local e medicação para o controle da dor no pós-operatório imediato (GREGORIO et al., 2008; SANTOS et al., 2007).

Com base nas informações levantadas, verifica-se a necessidade de comprovação da eficácia de NE no combate à dor aguda pós-operatória proveniente das extrações de terceiros molares inferiores impactados.

Na época da proposição desta pesquisa em dezembro de 2013, existiam poucos estudos clínicos na literatura internacional investigando a eficácia clínica de NE e os mesmos não ultrapassavam 6 meses. Além disso, os estudos realizados com NE foram embasados no controle de dores crônicas como osteoartrite e outras doenças reumatológicas, sendo que o estudo de sua eficácia contra a dor aguda pós-operatória no modelo de extração bilateral dos dois terceiros molares inferiores, no mesmo paciente, em dois momentos distintos, ainda não foi vastamente elucidado.

2 Proposição

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo do estudo foi investigar a eficácia da terapia realizada com comprimidos de Naproxeno (500 mg) versus a terapia realizada com NE (naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg) na prevenção de complicações inflamatórias, principalmente o no combate a dor aguda pós-operatória, do edema e do trismo, bem como a necessidade de utilização de medicação de socorro (Paracetamol 750 mg) em pacientes submetidos à extração bilateral dos dois terceiros molares inferiores em posições semelhantes, em dois momentos distintos.

3 Material e Métodos

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Este estudo contou com a participação de 52 indivíduos regularmente cadastrados na FOB-USP. O estudo só foi iniciado após aprovação do mesmo pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bauru (ANEXO 1). O cálculo da amostra foi baseado em comparação pareada entre os grupos adotando-se como variável primária a analgesia (com base em estudos anteriores deste laboratório), nível de significância de 5% e poder do teste de 80%. Com estes parâmetros chegou-se à conclusão de que o estudo precisaria de uma amostra mínima de 42 casos. Contando com possíveis perdas durante a pesquisa, estabeleceu-se a amostra em 50 casos inicialmente.

A triagem dos participantes da pesquisa foi realizada através da interpretação de suas radiografias panorâmicas inseridas no prontuário individual de cada paciente. Essas radiografias, juntamente com o exame clínico inicial, foram obtidas para a realização de triagem destes pacientes e sua distribuição nas clínicas de atendimento odontológico da FOB-USP, de acordo com sua necessidade. Para a seleção dos pacientes foi verificada se existia a presença dos dois terceiros molares inferiores, que deveriam estar necessariamente em posições semelhantes, para que os pacientes fossem incluídos na amostra. As posições semelhantes referem-se à classificação de Pell e Gregory (XAVIER et al., 2010).

Para participar da pesquisa os pacientes precisavam ter também indicação para remoção dos dois terceiros molares inferiores. As extrações foram baseadas em indicações ortodônticas, periodontais, endodônticas, entre outras, que avaliavam o risco de ocorrer à reabsorção da raiz do segundo molar, presença de cárie na região distal de segundo molar, devido a falta de espaço para higienização, formação de bolsas periodontais na região.

Foram selecionados para o estudo somente pacientes com 18 anos de idade ou mais, e que necessitassem de exodontia bilateral dos dois terceiros molares inferiores posicionados semelhantemente (CALVO et al., 2006; COLOMBINI et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; SANTOS et al., 2007; TRINDADE et al., 2011; TRINDADE et al., 2012; SENES et al., 2015), de acordo com a classificação de Pell e Gregory, comprovada pela

radiografia panorâmica (XAVIER et al., 2010). Além disso, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da FOB-USP, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12, CAAE: 30317314.4.0000.5417, e possui cadastro no ClinicalTrials.gov (NCT02494856). Todos os pacientes preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido durante uma triagem no período pré-operatório, previamente à realização dos procedimentos do estudo.

Os critérios de elegibilidade da pesquisa incluem a ausência de inflamação ou infecção no local de extração e ausência de doenças sistêmicas que poderiam interferir nos dados registrados. Estes dados foram determinados pela aplicação de um questionário oral de anamnese realizado previamente às cirurgias e avaliação do histórico de saúde geral de cada paciente (ANEXO 2).

Os critérios para exclusão dos pacientes foram os seguintes:

- pacientes com Doenças Sistêmicas;
- pacientes com inflamação ou infecção no local de extração;
- pacientes com histórico de reação alérgica a anestésicos locais;
- pacientes que não podiam receber o anestésico local articaína 4% com adrenalina 1: 200.000 por motivos médicos em geral;
- pacientes com histórico de sangramento gastrointestinal ou ulcerações;
- pacientes com doenças cardiovasculares, renais ou hepáticas;
- pacientes que estejam fazendo uso de medicamentos antidepressivos, diuréticos ou anticoagulantes;
- pacientes com histórico de alergia a Naproxeno (500 mg);
- pacientes com histórico de alergia a NE (naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg);
- pacientes com histórico de alergia a qualquer outro AINE;
- mulheres grávidas e lactantes.

Inicialmente, 52 voluntários que preencheram todos os critérios da pesquisa foram selecionados, com base em suas radiografias ortopantomográficas do arquivo da Triagem da Faculdade de Odontologia de Bauru. Destes 52 pacientes, seis foram excluídos do estudo. Especificamente, um voluntário teve complicações pós-operatórias de alergia, outra ficou grávida antes da segunda cirurgia e os outros quatro voluntários desistiram do estudo. No total, foram extraídos 92 terceiros molares (46 pacientes) que foram analisados (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma do recrutamento dos pacientes participantes da pesquisa.

3.2 MÉTODOS

Por se tratar de um estudo Duplo-cego, nem a cirurgiã-dentista (Giovana Maria Weckwerth) nem os pacientes tiveram conhecimento sobre qual droga seria administrada a eles para o controle da dor pós-operatória nas duas consultas. Além disso, os comprimidos foram fornecidos para os pacientes em embalagem sem rótulos e foram separados por uma pessoa que não estava diretamente envolvida na coleta de dados antes da visita do paciente.

Para que isso fosse possível, o orientador do projeto (Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos) previamente empacotou quantidade suficiente de comprimidos de cada um dos AINES para o período de avaliação deste estudo, dando números pares ou ímpares aos pacotes. Os números pares foram atribuídos aos comprimidos de um agente anti-inflamatório e os números ímpares ao outro. Os números foram anotados em ficha especialmente preparada para tal fim. Para garantir o total desconhecimento dessa ficha pelos outros indivíduos envolvidos nesta pesquisa, ela foi guardada no cofre da Disciplina de Farmacologia, sendo a identidade revelada apenas após a realização da análise estatística. Destaque-se que apenas o orientador deste projeto conhecia o segredo desse cofre. Dessa forma, o orientador forneceu a uma terceira pessoa (Thiago José Dionísio, especialista em laboratório da disciplina de Farmacologia) os anti-inflamatórios em pacotes, que continham apenas números pares ou ímpares. Esta pessoa foi incumbida de passar todas as instruções de uso do agente anti-inflamatório de acordo com um protocolo estabelecido pelo orientador aos pacientes após as exodontias.

3.2.1 Intervenção

Todas as cirurgias foram feitas pela mesma cirurgiã-dentista (Giovana Maria Weckwerth) e auxiliadas pelo mesmo auxiliar (cirurgião-dentista Luis Fernando Simoneti) em dois momentos distintos, que tiveram intervalo entre si de 1 a 2 meses (COLOMBINI et al., 2006; GREGORIO et al., 2008; TRINDADE et al., 2011). Todas as cirurgias ocorreram de junho a novembro de 2015.

Este estudo seguiu o modelo de estudo de extração, em dois momentos distintos, dos dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes no mesmo

paciente e foi randomizado, cruzado e duplo-cego (COLOMBINI et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; SANTOS, et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; TRINDADE et al., 2011; CALVO et al., 2012; TRINDADE et al., 2012). A escolha do lado (direito ou esquerdo) a ser operado e do AINE a ser utilizado (Naproxeno ou NE) foi feita de maneira randomizada por meio de planilha de randomização obtida através de um programa gratuito disponível no endereço (<http://www.randomization.com>), e, seguindo as instruções do referido programa foi feito o registro da randomização, que recebeu o número: 27159.

Na primeira cirurgia (lado esquerdo ou direito, com distribuição randomizada de acordo com o programa supracitado), metade dos pacientes (23) recebeu o anti-inflamatório de numeração par para o alívio da dor pós-cirúrgica e a outra metade (23) o anti-inflamatório de numeração ímpar, que também foi feita de forma randomizada e recebeu o mesmo número registro: 27159. Na segunda cirurgia, que foi realizada com intervalo mínimo de um mês e máximo de dois meses para que não ocorressem discrepâncias nas análises, os pacientes receberam o outro AINE. Esse controle foi possível de ser realizado, uma vez que foi anotado, na ficha clínica de cada paciente, a numeração do pacote de anti-inflamatório utilizado após o primeiro ato cirúrgico.

Todas as anestесias foram realizadas com bloqueio dos nervos bucal, lingual e alveolar inferior, sendo administrado inicialmente um tubete (1,8 mL) de anestésico. Caso após 5 min o paciente ainda não tivesse sentido a anestesia do lábio inferior, dar-se-ia outro tubete (1,8 mL) e assim sucessivamente até que o paciente relatasse anestesia completa. Conseguida a anestesia do lábio inferior, meio tubete (0,9 mL) de outro tubete ainda não utilizado e da mesma solução anestésica foi administrado por técnica terminal infiltrativa para diminuir hemorragia e garantir anestesia da mucosa. O anestésico local utilizado foi articaína 4% com adrenalina 1: 200.000, conforme os trabalhos recentes deste laboratório (GREGORIO et al., 2008; TRINDADE et al., 2011; CALVO et al., 2012; SENES, et al. 2015).

Após a completa anestesia do paciente é realizada a incisão na região. O retalho mucoperiosteal é rebatido e obtém-se a visualização do campo cirúrgico. É iniciada então a osteotomia com brocas nº 702 sob irrigação constante 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 e demais cortes no dente que se façam necessários. O dente é totalmente removido e o alvéolo cirúrgico é inspecionado para remoção de eventuais remanescentes do folículo pericoronário, são realizadas imagem 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 cuidados pós-operatórios incluem um período de repouso de 48 h, aplicação de compressas de gelo, limpeza de rotina e escovação da cavidade oral e consumo de alimentos pastosos e gelados.

As medicações utilizadas nessa pesquisa são Comerciais. Foram fornecidos aos pacientes Naproxeno 500mg (marca comercial Naprosyn); Naproxeno com associação de esomeprazol 500mg e 20mg (marca comercial VIMOVO); Paracetamol 750mg (fabricado pelo laboratório EMS) e em casos de infecções foi prescrito Amoxicilina 500mg (fabricado pelo laboratório EMS); e em casos de alergia a Amoxicilina seria prescrito Azitromicina (fabricado pelo laboratório EMS).

É importante enfatizar que declaramos ausência de conflito de interesse com qualquer marca ou laboratório farmacêutico. Todos os medicamentos usados nesta pesquisa foram comprados no mercado convencional com recursos da reserva técnica da bolsa FAPESP concedida à autora desta dissertação (processo 2013/26467-2).

O protocolo para utilização do anti-inflamatório Naproxeno 500 mg e para o NE foi de um comprimido via oral a cada 12 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 então fornecido Paracetamol na dose de 750 mg.

Em nosso protocolo farmacológico aplicado nesta pesquisa, não seriam prescritos antibióticos aos pacientes, nem previamente à cirurgia e nem posteriormente. Segundo estudos deste grupo de pesquisa, verificou-se que não é necessária a administração de antibióticos se o paciente não tiver histórico de infecções locais, no sítio a ser operado. Se ele estivesse com alguma infecção local prévia, não seria incluído no estudo e se tivesse infecções posteriores seria excluído do estudo (CALVO et al., 2012).

Apenas nos casos em que fosse necessária a administração de antibiótico posteriormente a alguma das cirurgias, devido a infecções locais, este paciente seria excluído do estudo e seria fornecido e prescrito a ele Amoxicilina na dose de 500 mg a cada 8 horas durante 5 dias. E se o mesmo fosse alérgico a Amoxicilina, seria prescrito e fornecido Azitromicina 500 mg a cada 24 horas durante 5 dias.

Após as cirurgias, foram entregues impressos aos pacientes as instruções e recomendações pós-cirúrgicas (ANEXO 3), além das explicações dos efeitos adversos de cada um dos medicamentos, por meio da Bula Farmacológica presente no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido entregue aos pacientes (ANEXO 4).

Assim que o procedimento foi finalizado (momento da última sutura) o paciente recebeu logo em seguida o primeiro comprimido de Naproxeno ou NE e também recebeu uma ficha, na qual estavam anotados os horários exatos em que o paciente deveria tomar sua medicação, de acordo com o horário do término da cirurgia. Nessa ficha, o paciente foi orientado a preencher se houve necessidade de ingestão da medicação de socorro (Paracetamol) ou qualquer outro medicamento e o momento da utilização do mesmo. Além disso, nesta ficha o paciente foi orientado a preencher uma Escala Analógica Visual (EAV) (de 0 a 100 mm) relativa à dor pós-operatória, que continha nas suas extremidades “ausência de dor (0 mm)” e “pior dor possível (100 mm)”. O paciente também foi orientado a não interromper a utilização do anti-inflamatório fornecido mesmo que fizesse uso da medicação de socorro. Destaque-se que todos os medicamentos foram fornecidos gratuitamente a todos os pacientes (ANEXO 5).

Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa fizeram aproximadamente 8 visitas à FOB, que foram as seguintes: 1ª visita para a realização da primeira cirurgia com duração de aproximadamente 40 min (cirurgia da Pesquisa); 2ª visita dois dias depois da cirurgia para avaliação do pós-operatório com duração de 10 minutos; 3ª visita 7 dias após a primeira cirurgia para a retirada de pontos com duração de 10 minutos; 4ª visita onde foi realizada a segunda cirurgia da pesquisa com duração de aproximadamente 40 min; 5ª visita dois dias depois da cirurgia para avaliação do pós-operatório com duração de 10 minutos; 6ª visita 7 dias após a segunda cirurgia para a retirada de pontos com duração de 10 minutos; 7ª visita para cirurgia de extração dos terceiros molares superiores com duração de 40

minutos e 8ª visita 7 dias após a cirurgia para a retirada de pontos com duração de 10 minutos.

3.2.2 Parâmetros Cirúrgicos Avaliados

Durante todo o procedimento cirúrgico foram feitas anotações sobre o momento em que se iniciou a cirurgia (primeira anestesia) até o momento de sua finalização (término da sutura). Nesta ficha foram anotadas informações referentes aos seguintes parâmetros: quantidade e qualidade (escore) do anestésico administrado, tempo para ação do anestésico, frequência cardíaca, pressão arterial e oximetria do paciente em cada etapa cirúrgica, grau de sangramento, dificuldade da cirurgia, qualidade da cicatrização e avaliação pessoal do paciente sobre a droga administrada (Anexo 1 e Tabela 1), de acordo com o detalhamento a seguir:

- ✓ Início e duração da cirurgia após a administração do anestésico (foram consideradas apenas aquelas cirurgias em que não houve diferença de tempo de duração entre os dois momentos cirúrgicos).
- ✓ Quantidade total de anestésico utilizada na cirurgia (mL), relacionada à necessidade de complementação anestésica durante o procedimento. Foi analisada também a Latência, ou seja, o tempo que o paciente levou para relatar a analgesia nos tecidos bucais após a infiltração anestésica.
- ✓ A qualidade da anestesia durante a cirurgia foi baseada em um escore (1 a 3) sendo: 1) o paciente não relatou nenhum desconforto; 2) o paciente relatou desconforto, sem a necessidade de complementar a anestesia; 3) relatou algum desconforto, sendo necessária complementação da anestesia.
- ✓ A dificuldade cirúrgica avaliada pelo cirurgião durante o procedimento é relacionada à posição do dente e a necessidade de realização de osteotomia e odontosecção, sendo classificada em escore (1 a 3): 1) sem necessidade de osteotomias e sem odontosecção; 2) necessidade de osteotomias, mas sem

odontosecção; 3) necessidade de osteotomias e odontosecção complicada.

- ✓ O sangramento intra- operatório, foi avaliado pelo cirurgião de acordo com um escore de classificação de 3 pontos, sendo estes: 1) sangramento mínimo; 2) sangramento normal; 3) sangramento excessivo (SISK et al., 1986), imediatamente após as seguintes etapas: injeção do primeiro tubete de articaína, incisão de tecido, descolamento mucoperióstico, osteotomia e odontosecção (quando estes procedimentos forem necessários), extração dentária, limpeza do local operado, e a conclusão da sutura.
- ✓ A qualidade da cicatrização também foi avaliada por um escore (1 a 3) sendo: 1) cicatrização normal; 2) cicatrização atrasada; 3) cicatrização complicada pela presença de alveolite ou supuração.
- ✓ A pressão arterial sistólica, diastólica e média, a frequência cardíaca e a saturação de oxigênio foram registradas em todos os momentos cirúrgicos anteriormente descritos (injeção do primeiro tubete de articaína, incisão de tecido, descolamento mucoperióstico, osteotomia, odontosecção, extração dentária, limpeza e sutura.), realizada com o auxílio de um sistema de acompanhamento dos parâmetros hemodinâmicos*. (*Dixtal® (modelo DX2021, Dixtal Biomédica Ind and Com Ltda, Marília, SP, ANVISA/MS 10293490035, número do modelo 101503732).

Os parâmetros pós-operatórios avaliados foram os seguintes:

- ✓ Abertura de boca (distância em mm entre as bordas dos incisivos superiores e inferiores durante a máxima abertura conseguida pelo paciente) antes da cirurgia, no 2º e 7º dia (retirada dos pontos). A habilidade pós-operatória para abrir a boca foi expressa como uma percentagem da mensuração pré-operatória.
- ✓ A Mensuração do edema facial foi feita no 2º e 7º dia de pós-operatório. Para tanto, foi aplicado o método utilizado por Üstün (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 trágus à comissura labial e C)

- distância do trágus ao tecido mole do pogônio. 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 (Figura 2).
- ✓ A quantidade total de medicação de socorro utilizada pelo pacientes (Paracetamol, 750 mg), bem como o tempo para consumir o primeiro comprimido e qual o escore de dor que estavam sentindo nos momentos de utilizar a medicação de socorro foram avaliados.
 - ✓ A avaliação subjetiva da dor pós-operatória foi avaliada e anotada pelo próprio paciente, após as cirurgias, numa Escala Analógica Visual (de 0 a 100 mm). As extremidades da escala indicam “ausência de dor (0 mm)” e “pior dor possível (100 mm)”. O tempo “zero” foi considerado como o término da cirurgia, momento no qual o paciente recebeu o primeiro comprimido via oral de Naproxeno ou NE. As avaliações subjetivas da dor foram realizadas pelos pacientes nos seguintes tempos após a administração dos medicamentos [0, 15, 30 e 45 min, 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24 h ^(34,35), 48, 72 e 96 h].
 - ✓ Foram avaliadas ainda a incidência, tipo e gravidade das reações adversas, tais como irritação gastrointestinal, náusea, vômito, hemorragia, alergia, dor de cabeça, tontura, sonolência ou qualquer outro tipo de reação.

Fonte: Üstün, 2003.

Figura 2: Método utilizado para medida do edema facial.

Tabela 1- Parâmetros hemodinâmicos avaliados durante a pesquisa.

Parâmetro	Unidade
Volume total de anestésico local	ml
Início de ação do anestésico local	Min
Duração da cirurgia	Min
Experiência geral de cirurgia relatado pelo voluntário	Escala de 5 pontos: 1) “péssimo”; 2) “razoável”; 3) “bom”; 4) “muito bom”; 5) “excelente”
Qualidade da anestesia	Escala de 3 pontos: 1) nenhum desconforto durante a cirurgia; 2) qualquer desconforto sem necessidade de anestesia; 3) qualquer desconforto com a necessidade de anestesia
Dificuldade da cirurgia	Escala de 3 pontos: 1) sem necessidade de osteotomias e sem odontosecção; 2) necessidade de osteotomias, mas sem odontosecção; 3) necessidade de osteotomias e odontosecção complicada
Sangramento intraoperatório	Escala de 3 pontos: 1) sangramento mínimo; 2) hemorragia normal; 3) sangramento excessivo
Qualidade da cicatrização	7 dias; escala de 3 pontos: 1) cicatrização normal sem inflamação; 2) cicatrização retardada; 3) Cura complicada por inflamação ou infecção local, com ou sem material purulento
Reações Adversas	Observado pelo cirurgião ou relatados pelo voluntário, durante a cirurgia, na primeira hora pós-operatório e durante o 2º e 7º dias após a cirurgia
Sistólica, diastólica e pressão arterial média; frequência cardíaca e saturação de oxigênio	mmHg; bpm e % SpO ₂
Temperatura corporal	Período preoperatório, 2º, 7º dia pós-operatório (mm)
Abertura de boca	Período preoperatório, 2º, 7º dia pós-operatório (mm)
Edema	Período preoperatório, 2º, 7º dia pós-operatório (mm)
Avaliação subjetiva da dor pós-operatória	Escala analógica visual (EAV, 0 a 100 mm)
Quantidade total de medicação de socorro	Número de comprimidos

3.2.3. Método Estatístico

Os dados foram analisados usando o Microsoft® Excel 2002 (versão 10.6871.6870) e IBM® SPSS® estatistics (versão 20.0.0). Os dados foram testados quanto à normalidade utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Quando os dados foram distribuídos normalmente, comparações entre os grupos Naproxeno e NE foram feitas usando o teste t de Student pareado, e nos casos em que foram distribuídos não-normalmente, foi utilizado o teste de Mann-Whitney U. O teste Qui quadrado foi usado para comparar proporções observadas com as proporções esperadas. Por último, os dados binários, como a ausência ou presença de uma reação adversa (por exemplo, dor de cabeça) entre Naproxeno e NE ou mulheres e homens foram comparadas pelo teste exato de Fisher.

A significância estatística foi fixada em 0,05. Os dados distribuídos normalmente são relatados como uma média $\pm$ 1 desvio padrão da média (DPM), enquanto que os dados não-distribuídos normalmente são relatados como mediana com o intervalo interquartil [IIQ].

4 Resultados

4 RESULTADOS

Um total de 52 pacientes foram inicialmente recrutados, e destes, 46 pacientes (92 terceiros molares) foram incluídos no estudo, dos quais 34 (74%) eram do sexo feminino com idades entre 25 ± 6 anos e 12 (26%) eram do sexo masculino com idade de 28 ± 7 anos (Tabela 2). A idade média de todos os pacientes foi de 26 anos, com idades variando de 18 a 44 anos. Por razões desconhecidas, a razão observada de mulheres para homens (17: 6) foi significativamente diferente da proporção esperada de mulheres para homens (50,43: 49,57) na faixa etária testada (qui quadrado, $p < 0,001$). Consequentemente, os grupos Naproxeno e NE foram investigados no total e separados por sexo, resultando em várias descobertas significativas.

De acordo com a Classificação de Pell e Gregory, em relação à posição dos terceiros molares, não houve diferença estatisticamente significativa, e as classificações mais encontradas foram a I A e II A, ambas com 33% de frequência nos pacientes ($P > 0.05$) (Tabela 2).

A duração das cirurgias também não apresentou diferenças significativas ($P > 0.05$) entre homens e mulheres nos grupos estudados, que variou em torno de 22.5 [9.0] (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros pré, intra e pós-operatórios analisados na pesquisa, (Vide Metodologia na Tabela 1).

Parâmetros estudados	Todos (n = 92)		Mulheres com Naproxeno (n = 34)		Mulheres com NE (n = 34)		Homens com Naproxeno (n = 12)		Homens com NE (n = 12)	
Idade (média em anos; DPM)	26	6	25	6	25	6	28	7	28	7
Posição do Terceiro Molar (Classificação de Pell e Gregory; n, %)										
IA	30	33%	10	29%	9	26%	5	42%	6	50%
IB	6	7%	2	6%	4	12%	0	0%	0	0%
IC	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
IIA	30	33%	11	32%	11	32%	5	42%	3	25%
IIB	18	20%	8	24%	7	21%	1	8%	2	17%
IIC	7	8%	2	6%	3	9%	1	8%	1	8%
IIIA	1	1%	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%
IIIB	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
IIIC	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Cirurgia										
Duração (mediana minutos, IIQ)	22.5	9.0	21.5	5.8	23.0	9.0	22.0	11.3	24.5	9.3
Dificuldade (mediana escore, IIQ)	3.0	1.0	3.0	1.0	2.0	1.0	2.5	1.0	3.0	0.3
Sangramento intraoperatório (mediana escore, IIQ)	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.0	1.1	0.2	1.0	0.0
Qualidade de cicatrização (avaliada pelo cirurgião)	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0
Qualidade da cirurgia avaliada pelo voluntário (mediana escore, IIQ)	2.0	1.0	2.0	1.0	2.1	0.9	1.8	0.8	1.8	1.0
Anestésico Local, articaina 4% com epinefrina 1:200,000										
Quantidade (mediana mL, IIQ)	3.6	0.9	3.6	0.9	3.6	0.9	3.6	1.1	3.6	0.9
Latência (mediana segundos, IIQ)	91	65	90	48	98	75	85	65	90	54
Qualidade (mediana escore, IIQ)	2.0	2.0	2.0	1.5	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.3
Abertura de boca (mediana mm, IIQ)										
Medidas preoperatórias	50	8	45	10	45	8	50	11	53	5
2º dia pós operatório	25	10	20	5	20	9	30	6	33	10
7 º dia pós operatório	35	18	35	15	30	15	41	6	43	15
Edema (média mm, DPM)										
Medidas preoperatórias	370	31	360	20	363	23	400	15	393	15
2 º dia pós operatório	390	30	380	24	383	19	418	18	410	8
7 º dia pós operatório	375	31	365	15	373	19	405	8	400	18
Temperatura (mediana °C, IIQ)										
Medidas preoperatórias	36.0	0.8	35.9	0.9	36.1	0.7	36.1	0.6	36.2	1.0
2 º dia pós operatório	35.9	0.7	36.0	1.1	35.9	0.7	36.0	0.5	35.9	0.6
7 º dia pós operatório	36.0	0.8	35.9	0.8	36.0	1.0	36.2	0.5	36.1	0.8
Medicação de socorro (Paracetamol)										
tempo entre o 1º consumo e a cirurgia (mediana hr, IIQ)	5.9	3.7	6.7	0.5	3.7*	3.3	5.7	2.7	3.2	2.5
EAV durante o 1º consumo (mediana escore em mm, IIQ)	31	33	28	28	36	20	52	45	19	57
Quantidade total consumida (mediana mg, IIQ)	1500	2250	2250	3750	1500	1875	750	0	740	563

* diferença significativa do mesmo parâmetro versus naproxeno (teste de Mann-Whitney U, $p < 0.05$)

A dificuldade da cirurgia não demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre os dois momentos cirúrgicos ($P > 0.05$) (Tabela 2 e Figura 3).

Figura 3 – Grau de dificuldade das cirurgias de terceiros molares inferiores em posições semelhantes realizadas sob anestesia local. Dados representados em mediana [IIQ] ($n = 46$ para cada grupo) (1) sem necessidade de osteotomias e sem odontosecção; 2) necessidade de osteotomias, mas sem odontosecção; 3) necessidade de osteotomias e odontosecção complicada).

Além disso, a qualidade da cicatrização foi muito boa em todas as cirurgias e também não foram observadas diferenças significantes entre os grupos Naproxeno e NE ($P > 0.05$) (Tabela 2 e Figura 4).

Figura 4: Qualidade de cicatrização do local operado avaliado no 7º dia de pós-operatório. Os dados são representados em mediana [IIQ] ($n = 46$ para cada grupo). (1) cicatrização normal; 2) cicatrização atrasada; 3) cicatrização complicada pela presença de alveolite ou supuração).

A Avaliação global feita pelos pacientes de seu período pós-operatório sobre a qualidade da cirurgia demonstrou que para os pacientes avaliados nesta pesquisa, tanto o medicamento Naproxeno quanto o NE, com o qual foram tratados após as exodontias em momentos distintos, foram classificados como Excelentes, Muito bom e Bom para a maioria dos pacientes, e também não demonstraram nenhuma diferença significativa entre os grupos 2.0 [1.0] ($P > 0.05$) (Tabela 2 e Figura 5).

Avaliação global de experiência geral

Figura 5: Avaliação Global feita pelos pacientes sobre o naproxeno (500 mg), em comparação com NE (naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg), no período pós-operatório no momento de retirada dos pontos, avaliados usando uma escala de 5 níveis. ($n = 46$ para cada grupo). Foram classificados em: "excelente", "muito bom", "bom", "razoável" ou "péssimo". * Indica um $p \leq 0,05$, teste de Mann-Whitney U , para o sub-grupo "excelente" entre medicamentos investigados.

Não houve diferença significativa entre o volume total de anestésico utilizado, Latência e a qualidade da anestesia entre as cirurgias ($P > 0.05$) (Tabela 2 e Figura 6).

Figura 6 – Qualidade da anestesia local proporcionada pela articaína 4% com epinefrina 1:200.000 em pacientes com necessidade de exodontias bilateral de terceiros molares inferiores em posições semelhantes. Dados representados em mediana [IIQ] ($n = 46$ para cada grupo) (1) o paciente não relatou nenhum desconforto; 2) o paciente relatou desconforto, sem a necessidade de complementar a anestesia; 3) relatou algum desconforto, sendo preciso complementação da anestesia).

Em relação à abertura de boca (trismo), não havia uma diferença significativa entre as duas cirurgias nos dois grupos de medicamentos no pós-operatório. Tanto na cirurgia em que o paciente foi tratado com Naproxeno quanto na cirurgia em que foi tratado com NE observou-se que houve diferença com a diminuição da abertura da boca entre o momento pré-operatório e no 2º dia após a cirurgia, sendo em torno de 20 mm [5] no sexo feminino, tanto para Naproxeno e grupo NE, e perto de 30 mm [6] no sexo masculino em ambos os grupos. Em relação ao período pré-operatório e no 7º dia após a cirurgia, foi observada para as mulheres em ambos os grupos 30 mm [15] e para os homens em torno de 41 mm [6] da diminuição da abertura da boca (Tabela 2).

Assim como a abertura de boca ou indicadores de inflamação, tais como edema, não foram diferentes entre homens e mulheres que consumiram Naproxeno, quando comparado com quando consumiram NE. Especificamente, o aumento do

edema facial de homens e mulheres no 2º dia pós-operatório tiveram medições de $105,9 \pm 3,4\%$ e $106,5 \pm 7,6\%$, respectivamente, ao tomar Naproxeno, em comparação com $104,7 \pm 2,7\%$ e $105,4 \pm 3,2\%$, respectivamente, quando consumiram NE (Tabela 2). Da mesma forma, no 7º dia pós-operatório, o aumento do edema facial de homens e mulheres tiveram medições de $101,9 \pm 2,2\%$ e $103,3 \pm 7,8\%$, respectivamente, ao tomar Naproxeno, em comparação com $100,7 \pm 1,2\%$ e $101,8 \pm 1,7\%$, respectivamente, quando se consumiu NE (Tabela 2).

A temperatura dos pacientes, no período pré-operatório, 2 e 7 dias após a cirurgia também não apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos nesse período ($P > 0.05$) (Tabela 2 e Figura 7).

Figura 7 – Temperatura corpórea dos pacientes no pré-operatório, 2º e 7º dias de pós-operatório. Dados representados como média $\pm$ desvio padrão da média ($n = 46$ para cada grupo).

De acordo com a quantidade de comprimidos de medicação de socorro utilizado e da EAV de dor de medicação de socorro, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P > 0,05$) (Tabela 2). Mas houve uma diferença significativa no tempo entre o final da cirurgia e o momento em que as voluntárias do sexo feminino consumiram o primeiro comprimido da medicação de socorro, que foi significativamente aumentada quando consumiram Naproxeno, quando comparado a cirurgia em que consumiram NE (6.7 h [0,5] versus 3,7 h [3.3], respectivamente; teste de Mann -Whitney U, $p = 0,03$), como relatado na Tabela 2.

Como indicado pela EAV (Figura 8C), os escores de dor relatados no período pós-operatório não foram diferentes entre os homens quando eles

consumiram Naproxeno ou NE. No entanto, as pontuações de dor pós-operatórias relatadas foram significativamente aumentados entre mulheres quando eles consumiram NE em relação ao Naproxeno nos tempos de 1, 1,5, 2, 3, e 4 h após a cirurgia (Figura 8B). Na cirurgia em que as mulheres consumiram apenas Naproxeno elas relataram dor pós-operatória significativamente menor em 0,5, 0,75, 1,0, 1,5 e 2,0 h após a cirurgia, quando comparado com a cirurgia em que os homens consumiram apenas Naproxeno (teste de Mann-Whitney, $p < 0,05$) como apresentado na Figura 8C.

A Escores de dor pós-operatória de Naproxeno com ou sem Esomeprazol em todos os voluntários

B Escores de dor pós-operatória de Naproxeno com ou sem Esomeprazol em mulheres

C Escores de dor pós-operatória de Naproxeno com ou sem Esomeprazol em homens

* indica uma diferença significativa do naproxeno.

t indica uma diferença significativa das mulheres do mesmo grupo.

Tempo (h)

Figura 8. Escores de dor pós-operatória relatadas pelos pacientes nos tempos [0, 15, 30 e 45 min; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24 h, 48, 72 e 96 h]. Os dados são representados em mediana [IIQ] ($n=46$ para cada grupo). * Indica uma diferença significativa do naproxeno, teste de Mann-Whitney U , $p \leq 0,05$. t indica uma diferença significativa das mulheres do mesmo grupo, teste de Mann-Whitney U , $p \leq 0,05$.

Durante as cirurgias não foram observados mudanças significativas nas pressões sistólica e diastólica e nem na media arterial, portanto não houve diferenças entre os dois momentos cirúrgicos que influenciassem a pressão arterial dos pacientes (Figura 9).

Figura 9. Valores de pressão sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) (em mmHg) em diferentes fases das exodontias de terceiros molares inferiores em posições semelhantes. Os dados são representados em média +/- desvio padrão da média (n=46 para cada grupo).

Em relação à frequência cardíaca observou-se o início de um pico no momento da incisão tecidual que continuou durante toda a cirurgia semelhante nos dois momentos cirúrgicos, mas não apresentou nenhuma diferença significativa entre os grupos Naproxeno e NE (Figura 10).

Figura 10. Valores de frequência cardíaca (em batimentos /min) em diferentes fases das exodontias de terceiros molares inferiores em posições semelhantes. Os dados são representados em média +/- desvio padrão da média (n=46 para cada grupo).

A oximetria dos pacientes praticamente não se alterou durante as cirurgias e não apresentou diferenças entre os grupos também (Figura 11).

Figura 11. Valores de saturação de oxigênio (%) em diferentes fases das exodontias de terceiros molares inferiores em posições semelhantes. Os dados são representados em média +/- desvio padrão da média (n=46 para cada grupo).

O sangramento intra-operatório foi semelhante em praticamente todas as cirurgias, sendo relatado como mínimo e não houve diferença entre os grupos ($P > 0.05$) (Tabela 2 e Figura 12).

Figura 12. Sangramento intra-operatório em diferentes fases da exodontias de terceiros molares inferiores em posições semelhantes. Os dados são representados em média +/- Desvio padrão da média (n=46 para cada grupo). (1) sangramento mínimo; 2) sangramento normal; 3) sangramento excessivo).

Nove mulheres relataram reações adversas em comparação com nenhum homem, e essa diferença observada não foi diferente estatisticamente (teste exato de Fisher, $p = 0,105$). As reações adversas relatadas pelas mulheres não foram significativamente diferentes quando consumiram Naproxeno em comparação com o NE (teste exato de Fisher, $p = 0,476$). Ao consumir Naproxeno, 2 mulheres relataram dores de cabeça, enquanto um terço relatou náuseas e diarreia. Da mesma forma, ao consumir NE, 3 mulheres relataram dores de cabeça, uma mulher relatou dores de estômago, e 2 mulheres relataram vômitos com uma dessas mulheres também relatando náusea.

Por último, no 7º dia após a segunda cirurgia da pesquisa, quando todos os parâmetros pesquisados já tinham sido avaliados, duas mulheres do grupo NE desenvolveram infecções no local da cirurgia e foram prescritos 500 mg de Amoxicilina por 8 horas durante 7 dias para elas. Estas duas pacientes foram acompanhados até sua infecção ser resolvida.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

Pelo levantamento feito na literatura, este estudo é o primeiro a investigar a eficácia clínica do Naproxeno contra Naproxeno com um revestimento entérico de esomeprazol (NE), utilizando um modelo de estudo de dor aguda. Um design de estudo duplo-cego e cruzado tem a vantagem de comparar dois medicamentos com a mesma população de indivíduos, esperando assim minimizar fatores de confusão introduzidos pela comparação de duas populações. Para assegurar a integridade dos resultados deste estudo cruzado, todos os pacientes foram selecionados com base no posicionamento bilateral dos seus dois terceiros molares, uma vez que a posição semelhante dos molares dos pacientes minimiza as diferenças no trauma cirúrgico entre as duas cirurgias (COLOMBINI et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; SENES et al., 2015).

De acordo com os resultados, cada grupo testado apresentou parâmetros intra-operatórios semelhantes (incluindo parâmetros hemodinâmicos) durante a cirurgia (Tabela 2).

O fabricante do NE (AstraZeneca; Londres, Reinos Unidos) indica explicitamente o uso de NE para a dor crônica e não aguda afirmando que "Vimovo não é recomendado para o tratamento inicial da dor aguda, porque a absorção de naproxeno é atrasada em comparação a outros produtos contendo naproxeno" (VIMOVO™, 2010). No entanto, de acordo com o fabricante "esomeprazol é rapidamente absorvido com pico de concentração plasmática alcançada dentro de, em média, 0,43 a 1,2 horas" (VIMOVO™, 2010), e a dor crônica é clinicamente descrita como uma dor que dura de 3 a 6 meses. Assim, presume-se que uma dose de NE poderia ser eficaz para a dor de vários dias ou horas, por exemplo, a dor aguda. Da mesma forma, naproxeno tem sido relatado a ter uma concentração de pico plasmático dentro de cerca de 1 hora (RODA, 1992; SELÇUK, et al. 2008).

Na verdade foi observado que NE foi efetivo para o controle da dor várias horas após a cirurgia quando a anestesia se dissipou. Sem qualquer manejo da dor os pacientes relatariam pontuações de dor extremamente graves. Em comparação com outros medicamentos para a dor, tais como nimesulida, cetoprofeno, ibuprofeno e piroxicam, que são indicados para o tratamento da dor aguda e dor crônica, tanto naproxeno quanto NE tiveram escores de dor comparáveis. Portanto, apesar da

indicação pelo fabricante para o controle exclusivo da dor crônica por NE, este estudo encontrou que NE foi eficaz contra a dor aguda pós-operatória, com quase todos os escores de dor no pós-operatório relatados bem abaixo de 40 mm em todos os momentos.

Deve notar-se que os pacientes consumiram a sua primeira dose de naproxeno ou NE imediatamente após a cirurgia, e que o anestésico local utilizado (articaína 4% com epinefrina 1: 200.000) demonstrou ter uma duração média de 193 minutos, de acordo com Gregorio et al. (2008) ou 196 minutos, de acordo com Santos et al. (2007) depois da administração durante cirurgias terceiros molares com osteotomias. Assim, a dor pós-operatória entre 0 e cerca de 3,3 horas é mais provavelmente gerida pelo anestésico local, enquanto que aproximadamente entre 40 minutos e 3,3 horas a dor pós-operatória é provavelmente gerida por uma combinação de anestesia local, que está diminuindo e a medicação oral. Portanto, mesmo com a absorção retardada de NE informada pelo fabricante, os voluntários neste estudo nunca relataram quantidades significativas de dor aguda pós-operatória durante qualquer ponto de tempo testado após a cirurgia.

Jensen et al. (2005) observaram que os pacientes que tiveram experiências de dor pós-cirúrgica ou dor crônica, que apresentam os níveis de intensidade de dor inferior a 44 mm numa EAV de 100-mm tendem a descrever sua dor como "suave" ou relatam que esta tem um impacto mínimo em suas atividades diárias. No geral, o escore de dor relatado por todos os grupos estava bem abaixo da média de 40 mm na EAV ao longo de todo o estudo, que é considerado baixo clinicamente; além disso, as reações adversas foram mínimas. Portanto, ambos os medicamentos devem ser consideradas eficazes para controlar a dor pós-operatória.

Estudos anteriores avaliaram a eficácia clínica do Naproxeno em diferentes formulações de 250, 400 e 500 mg no combate à dor, edema e trismo seguindo este modelo de estudo (SINET-PEDERSEN et al., 1986; MICHAEL HILL et al., 2006; KOSEOGLU et al., 2008; KARA et al., 2010; BJÖRNSSON; SIMONSSON, 2011; YOUNG et al., 2013; AKBULUT et al., 2014). Outros autores têm estudado também a eficácia de Naproxeno sódico (SISK; GROVER, 1990; SELÇUK et al. 1998; VARNER et al., 2009). As duas formulações em suas diferentes doses terapêuticas têm demonstrado bons resultados no combate à inflamação pós-operatória (SINET-PEDERSEN et al., 1986; SISK; GROVER, 1990;

SELÇUK et al. 1998; MICHAEL HILL et al., 2006; KOSEOGLU et al., 2008; KARA et al., 2010; BJÖRNSSON; SIMONSSON, 2011; AKBULUT et al., 2014).

Apesar de o Naproxeno ter demonstrado eficácia contra a inflamação e a dor, ele está associado a problemas gastrointestinais quando utilizado por tempo prolongado e/ou em altas doses (RODA, 1992; BJÖRNSSON; HAANAES; SKOGLUND, 2003; YOUNG et al., 2013; CHOI et al., 2015). Foi avaliado também se existiam diferenças no nível clínico de dor, devido ao tempo de absorção de NE ser mais lento em relação ao Naproxeno puro.

No entanto, neste estudo as reações adversas observadas com o uso do Naproxeno foram mínimas, e a presença do esomeprazol não reduziu significativamente o número de reações adversas do Naproxeno na população de pacientes estudados (NE contra Naproxeno). Especificamente, o número de reações adversas observadas em todos os grupos era bastante baixa e, em particular, os homens não registraram reações adversas em nenhum momento da pesquisa, com a medicação estudada.

Outros estudos encontraram vários graus de reações adversas quando é consumido Naproxeno após cirurgias do terceiros molares. Por exemplo, Varner et al. (2009) encontraram efeitos colaterais adversos em pacientes (com idades entre 22 ± 5 anos) que consumiram Naproxeno (550 mg) com 8 (16%) pacientes relatando náusea, 8 (16%) reportando dor de cabeça, 4 (8%) relatando tonturas, 4 (8%) relatando vômitos e 3 (6%) com diagnóstico de alveolite seca. Michael Hill et al. (2006) também relataram que 14 dos 39 (36%) indivíduos (com idade de 25 ± 4 anos) sofreram pelo menos uma reação adversa quando consumiram Naproxeno (500 mg) com os efeitos colaterais adversos mais comuns sendo alveolite, dores de cabeça, gengivite, e tonturas.

AINES têm demonstrado afetar de forma adversa as populações mais velhas quando comparado com populações mais jovens. No entanto, não houve diferenças significativas entre as idades de mulheres e homens neste estudo, e, portanto, não deveria ter sido um fator para as reações adversas aos AINES observados neste estudo.

Curiosamente, os resultados deste estudo também sugerem que Naproxeno puro controla a dor aguda pós-operatória em mulheres de forma mais eficaz quando comparado ao NE, e que a dor pós-operatória em homens seria solucionada de forma eficaz por qualquer uma das medicações. Para as mulheres

examinadas na presente investigação, o atraso na absorção de Naproxeno com o revestimento de esomeprazol após a digestão pode ter resultado na dor pós-operatória mais imediatamente após a cirurgia, quando o anestésico local se dissipou. Em contraste, os homens não notaram uma diferença na dor pós-operatória entre os dois medicamentos investigados, e ainda não está claro por que os homens foram diferentes das mulheres neste respeito.

Relembrando, quando as mulheres consumiram NE elas também consumiram em média sua primeira medicação de socorro (paracetamol) muito mais cedo do que quando elas consumiram Naproxeno sem esomeprazol após a cirurgia (3,7 h contra 6,7 h, respectivamente). Portanto, as mulheres não só relataram mais dor no pós-operatório quando consumiram NE quando comparado com Naproxeno, mas elas também consumiram a medicação de socorro, para a dor suplementar, em um tempo muito menor após a cirurgia.

Não está claro por que os homens relataram mais dor pós-operatório do que as mulheres quando consumiram Naproxeno puro nas primeiras duas horas após a cirurgia. Também não está claro se outros estudos observaram quaisquer diferenças de gênero para a dor pós-operatória quando se utiliza o Naproxeno (ou AINES em geral) - uma pesquisa da literatura não revelou quaisquer resultados conclusivos. Talvez este estudo seja o primeiro a encontrar uma diferença na dor pós-operatória entre homens e mulheres ao consumir o Naproxeno.

O estrogênio também está associado com o aumento de prostaglandinas e prostaciclina circulantes em experimentos em humanos e outros animais (EATMAN et al., 2001). De acordo com Amandusson & Blomqvist (2013), quando comparadas aos homens, as mulheres têm um aumento da somatização da dor, sensibilidade e intolerância para vários tipos de dor. Os autores relataram que a presença de estrogênio em mulheres favorece a transmissão nervosa em circuitos nociceptivos espinhais a níveis supraespinhais no sistema nervoso central, contribuindo assim para a transmissão da dor e sua modulação (AMANDUSSON; BLOMQVIST, 2013). Isto pode ajudar a explicar o aumento da sensibilidade dolorosa observada em mulheres neste e em outros estudos. Além disso, Cherney et al. (2008) descobriram que as mulheres foram significativamente sensíveis a COX-2, enquanto que os homens não. Eles hipotetizaram que as mulheres têm maior atividade basal das prostaglandinas quando comparadas aos homens e que as prostaglandinas vasodilatadoras são mais eficazes em mulheres do que em

homens (CHERNEY et al., 2008). Outros usando modelos animais têm relatado ou apontado o estrogênio como um fator de mediação, uma vez que o estrogênio aumenta a síntese de prostaglandina vasodilatadora (EATMAN et al., 2001; JUN et al., 1998; BAYORH et al., 2001). Tomados em conjunto, mecanismos mediados pela COX-2 podem ser significativamente afetados pelo estrogênio e, portanto, pelo sexo. Se os homens relataram mais dor pós-operatória do que as mulheres quando se consumiu naproxeno sozinho nas primeiras duas horas após a cirurgia, devido aos efeitos do estrogênio ou outros hormônios sexuais sobre a COX-2, isso requer uma investigação mais aprofundada.

Atualmente, ainda não há outros ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia anti-inflamatória do NE usando um modelo de controle da dor aguda (VIMOVO™ 2010). NE foi avaliado apenas pela sua capacidade de controlar a dor crônica (VIMOVO™, 2010; ANGIOLILLO et al., 2014). No entanto, a sua eficácia, tolerabilidade e biodisponibilidade têm sido amplamente testados por Choi et al. (2015) e Angiolillo et al. (2014). Tendo em vista os poucos estudos na área, observou-se a necessidade de comprovar a eficácia clínica de NE no controle a dor aguda pós-operatória

Parâmetros diretos e indiretos que investigam a inflamação pós-operatória (abertura da boca, por exemplo, e edema) indicam que Naproxeno e NE são capazes de controlar igualmente a inflamação pós-operatória muitas vezes associada à cirurgia oral invasiva. Em particular, a redução da abertura da boca, conhecida como trismo, durante o período pós-operatório é relatada por vários autores, e está estreitamente relacionada com o nível de edema e inflamação gerado pela cirurgia. Com relação à abertura da boca (trismo), este estudo não encontrou diferenças significativas entre os grupos Naproxeno e NE (em ambos os sexos), sugerindo que os medicamentos são igualmente eficazes no combate ao trismo pós-operatório, um resultado que concorda com outros estudos deste laboratório (CALVO et al., 2006; COLOMBINI et al. 2006; CALVO et al., 2007; SANTOS et al., 2007; BENETELLO et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; TRINDADE et al., 2011; TRINDADE et al., 2012; SENES et al., 2015). No 7º dia pós-operatório os pacientes foram capazes de abrir a boca na medida quase igual a distâncias pré-operatórias.

Em relação ao controle do edema, que é uma reação esperada após extração de terceiros molares, apresentando níveis maiores cerca de 48 horas após a cirurgia (TROULLOS et al., 1990), neste estudo não foram observadas diferenças no combate ao edema entre os voluntários, quando consumido Naproxeno puro ou com esomeprazol. Isso demonstra que ambos medicamentos analisados nesta pesquisa foram eficazes no combate ao edema nestes pacientes em questão.

Existem vários estudos na literatura que investigaram a eficácia dos AINES sobre a inflamação, principalmente dor edema e trismo, provenientes de cirurgias de terceiros molares e outros procedimentos odontológicos traumáticos (McGRATH et al., 2003; MICHAEL HILL et al., 2006; CALVO et al., 2006; CALVO et al., 2007; KOSEOGLU et al., 2008; KARA et al., 2010; BJÖRNSSON; SIMONSSON, 2011; TRINDADE et al., 2011; TRINDADE et al 2012; MOORE; HERSH, 2013; AKBULUT et al., 2014). Por exemplo, Bjornsson et al. (2003) relataram que o Naproxeno (500 mg duas vezes por dia durante 3 dias) reduziu o edema de 20,9% no 6º dias após a cirurgia do terceiro molar, embora paracetamol (1000 mg quatro vezes por dia durante 3 dias) foi mais eficaz. Em contraste, Akbulut et al. (2014) verificaram que o Naproxeno era menos eficaz contra o edema quando comparado com o diclofenaco de potássio. Além disso, Kara et al. (2010) relataram que o Naproxeno sódico foi ineficaz em reduzir o edema em pacientes, sendo equivalente ao placebo.

Além de todos os aspectos analisados devemos levar em conta também o preço médio dos medicamentos no mercado brasileiro, e sua disponibilidade para compra pela população em geral. O medicamento NE custa em média R\$ 25,00, enquanto que o Naproxeno puro custa em média R\$ 5,50. Se pensarmos então nos benefícios em relação ao controle dos sintomas inflamatórios pós-operatórios que o Naproxeno puro 500mg apresentou nesta pesquisa e seu preço médio no mercado, podemos inferir que para a população brasileira, cuja renda média mensal não atinge grandes proporções, é interessante utilizar este medicamento ao invés de NE, uma vez que seu custo é cerca de 5 vezes menor que NE, e seus resultados são muito semelhantes.

Portanto, de acordo com os resultados deste estudo pode-se afirmar que tanto o Naproxeno (500 mg) quanto o NE (naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg) são eficazes tanto para homens como para mulheres no controle da dor pós-operatória e dos sintomas inflamatórios gerados após exodontias de terceiros

molares inferiores em posições semelhantes. Ressalta-se também que os efeitos adversos foram mínimos e sem diferenças significativas entre os medicamentos consumidos pelos pacientes.

6 Conclusões

6 CONCLUSÕES

Em conclusão, tanto o Naproxeno (500 mg) quanto o NE (Naproxeno 500 mg + esomeprazol 20 mg) controlam efetivamente a dor pós-operatória, o edema e o trismo em adultos após a extração de terceiro molar com escores de dor raramente ultrapassando um nível considerado como de dor leve. No entanto, em termos de dor pós-operatória, as mulheres se beneficiaram mais ao consumir Naproxeno puro, do que com esomeprazol, enquanto os homens não foram diferentes entre os dois medicamentos. Além disso, efeitos colaterais adversos foram mínimos nos pacientes e não foram encontradas diferenças significativas entre eles quando consumido Naproxeno ou NE.

Referências

REFERÊNCIAS

AKBULUT, N. et al. Comparison of the effect of naproxen, etodolac and diclofenac on postoperative sequels following third molar surgery: A randomised, double-blind, crossover study. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. Valencia, v. 19 n. 2, p. 149-56, Mar, 2014.

AMANDUSSON, Å., BLOMQVIST, A. Estrogenic influences in pain processing. **Front Neuroendocrinol**. New York, v. 34, n. 4, p. 329-349, Oct, 2013.

ANGIOLILLO, D. J. et al. Impact of concomitant low-dose aspirin on the safety and tolerability of naproxen and esomeprazole magnesium delayed-release tablets in patients requiring chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: an analysis from 5 Phase III studies. **J Thromb Thrombolysis**, Dordrecht, v. 38, n 1, p. 11–23, Jul, 2014.

BAYORH, M. A.; SOCCI, R. R.; EATMAN, D.; WANG, M.; THIERRY-PALMER, M. The role of gender in salt-induced hypertension. **Clin Exp Hypertens**, New York, v. 23, n. 3, p. 241-255, Apr, 2001.

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.**, São Paulo, v. 40, n. 8, p.1133-1140, Aug, 2007.

BJÖRNSSON, G. A.; HAANAES, H. R.; SKOGLUND, L. A. Naproxen 500 mg bid versus acetaminophen 1000 mg qid: effect on swelling and other acute postoperative events after bilateral third molar surgery. **J Clin Pharmacol.**, Stamford, v. 43, n. 8, p. 849-858, Aug, 2003.

BJÖRNSSON, M. A.; SIMONSSON, U. S. Modelling of pain intensity and informative dropout in a dental pain model after naproxcinod, naproxen and placebo administration. **Br J Clin Pharmacol.**, London, v. 71, n. 6, p. 899-906, Jun, 2011.

CALVO, A. M. et al. Are antibiotics necessary after lower third molar removal? **Oral and Maxillofacial Surgery**, New York, v. 114, n. 5S, p. 199- 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**, Copenhagen, v. 36, n. 1, p. 26-31, Jan, 2007.

CALVO, A. M. et al. Comparison of the efficacy of Etoricoxib and Ibuprofen in pain and trismus control after lower third molar removal. **Revista de Odontologia da UNICID**, São Paulo, v. 18, n. 1, p: 29-36, jan-abr, 2006.

CHERNEY, D. Z. et al. Renal hemodynamic effect of cyclooxygenase 2 inhibition in young men and women with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. **Am J Physiol Renal Physiol**. v.294, n. 6, p.F1336-1341, Jun, 2008.

CHRISTENSEN, K. S.; CAWKWELL, G. D. Valdecoxib versus rofecoxib in acute postsurgical pain: results of a randomized controlled trial. **J Pain Symptom Manage**, Madison, v. 27, n. 5, p. 460-470, 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 Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, St. Louis, v. 102, n. 2, p. 169-174, Aug, 2006.

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

DANIELS, S. E. et al. The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetaminophen after oral surgery. **J Am Dent Assoc**, Chicago, v. 133, n. 5, p. 611-621, May, 2002.

DIONNE RA, BERTHOLD CW. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. **Crit Rev Oral Biol Med**, Boca Raton, v. 12, n. 4, p:315-330, 2001.

EATMAN, D. et al. Gender differences in the attenuation of salt-induced hypertension by angiotensin (1-7). **Peptides**, Fayetteville, v. 22, n. 6, p. 927-933, Jun, 2001.

GRAZIANI F, et al. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen v. 35, n. 3 , p. 241-246, Mar, 2006.

GREGORIO, L. V. L. 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.**, St. Louis, 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**, Jamesburg, v. 3, n. 3, p. 161-166, May, 1982.

JENSEN, M. P.; MARTIN, S. A.; CHEUNG, R. The meaning of pain relief in a clinical trial. **J Pain**. Philadelphia, v. 6, n. 6, p.400-406, Jun, 2005.

JOHANNES, C. B. et al. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. **Neurology**. Minneapolis, v.45, n. 6, p.1076-1082, Jun, 1995.

JUN, S. S.; CHEN, Z.; PACE, M. C.; SHAUL, P. W. Estrogen upregulates cyclooxygenase1 gene expression in ovine fetal pulmonary artery endothelium. **J Clin Invest**. New Haven, v. 102, n. 1, p.176-183, Jul, 1998.

KARA, I. M. et al. Analgesic and anti-inflammatory effects of oxaprozin and naproxen sodium after removal of impacted lower third molars: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. **J Oral Maxillofac Surg**., Philadelphia, v. 68, n. 5, p. 1018-1024, May, 2010.

KOSEOGLU, B. G. et al. The effects of etodolac, nimesulid and naproxen sodium on the frequency of sister chromatid exchange after enclused third molars surgery. **Yonsei Med J**. Seoul, v. 31; 49, n. 5, p. 742-747, Oct, 2008.

LeRESCHÉ, L.; MANCL, L.; SHERMAN, J. J.; GANDARA, B.; DWORKIN, S. F. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. **Pain**. Amsterdam, v. 106, n. 3, p. 253-261, Dec, 2003.

LEE, C. T. et al. Patients' satisfaction and prevalence of complications on surgical extraction of third molar. **Patient Prefer Adherence**. New Zealand, v. 10, n. 9, p. 257-263, Feb, 2015.

MARQUES, J. et al. Effect of the local administration of betamethasone on pain, swelling and trismus after impacted lower third molar extraction. A randomized, triple blinded, controlled trial. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. Valencia, v. 1; 19, n. 1, p. 49-54, Jan, 2014.

MCGRATH C, et al. Changes in life quality following third molar surgery--the immediate postoperative period. **Br Dent J**, London, v. 8; 194, n. 5, p. 265-268, Mar, 2003.

MICHAEL HILL, C. et al. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donor AZD3582 in postoperative dental pain: Comparison with naproxen and rofecoxib in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. **Clin Ther.**, Princeton, v. 28, n. 9, p. 1279-1295, Sep. 2006.

MOORE, P. A.; HERSH, E. V. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: translating clinical research to dental practice. **J Am Dent Assoc.**, Chicago, v. 144, n. 8, p. 898-908, Aug, 2013.

MOORE, R. A.; DERRY, C. Efficacy of OTC analgesics. **Int J Clin Pract Suppl.**, Esher, v. 178, p. 21-25, Jan, 2013.

MORRISON, B. W. et al. The optimal analgesic dose of rofecoxib: Overview of six randomized controlled trials. **J Am Dent Assoc.**, Chicago, v. 131, n. 12, p. 1729-1737, Dec, 2000.

OSUNDE, O. D.; SAHEEB, B. D. Effect of Age, Sex and Level of Surgical Difficulty on Inflammatory Complications After Third Molar Surgery. **J. Maxillofac. Oral Surg.**, New Delhi, v.14, n. 1, p. 7-12, Mar, 2015.

POUCHAIN, E. C., et al. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a splitmouth, prospective, randomized, double-blind study. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** Copenhagen, v. 44, n. 7, p. 876-884, Jul, 2015.

QUIDING, H. et al. TRPV1 antagonistic analgesic effect: a randomized study of AZD1386 in pain after third molar extraction. **Pain.** Amsterdam, v. 154, n. 6, p. 808-812, Jun, 2013.

RODA, R. S. Naproxen: pharmacology and dental therapeutics. **J Can Dent Assoc.** Ottawa, v. 58, n. 5, p. 401-405, May, 1992.

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.** Philadelphia, v. 65, n. 12, p. 2445-2452, Dec, 2007.

SELÇUK, E. et al. The postoperative analgesic efficacy and safety of piroxicam (FDDF) and naproxen sodium. **Int J Clin Pharmacol Res.**, Geneva, v. 18, n. 1, p. 21-29, 1998.

SENES, A. M. et al. Efficacy and Safety of 2% and 4% Articaine for Lower Third Molar Surgery. **J Dent Res.**, Chicago, v. 94, n. (9 Suppl), p. 166S- 173S, Sep, 2015.

SINDET-PEDERSEN, S. et al. A double-blind, randomized study of naproxen and acetylsalicylic acid after surgical removal of impacted lower third molars. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, Copenhagen, v. 15, n. 4, p. 389-394, Aug, 1986.

SISK, A. L. et al. Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon. **J Oral Maxillofac Surg.**, Philadelphia, v. 44, n. 11, p. 855-859, Nov, 1986.

SISK, A. L.; GROVER, B. J. A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. **J Oral Maxillofac Surg.**; Copenhagen, v. 48, n. 7, p. 674-678, Jul, 1990.

SMITH, J. B.; WILLIS, A. L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. **Nat New Biol**, London v. 23; 231, n. 25 , p. 235-237, Jun, 1971.

STOCCHERO, M. et al. Pulsed electromagnetic fields for postoperative pain: a randomized controlled clinical trial in patients undergoing mandibular third molar extraction. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, New York v. 119, n. 3, p. 293-300, Marc 2015.

TRINDADE, P. A. et al. Comparison of oral versus sublingual piroxicam during postoperative pain management after lower third molar extraction. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, Copenhagen, v. 40, n. 3, p. 292-297, Mar, 2011.

TRINDADE, P. A. et al. Sublingual ketorolac and sublingual piroxicam are equally effective for postoperative pain, trismus, and swelling management in lower third molar removal. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, New York, v. 114, n. 1, p. 27-34, Jul, 2012.

TROULLLOS, 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**, Philadelphia, v. 48, n. 9, p. 945-952, Sept, 1990.

ÜSTÜN, Y., 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.** St. Louis, v. 96, n. 5, p. 535-539, Nov, 2003.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nat New Biol**, London v. 231, n. 25, p. 232-235, Jun, 1971.

VARNER, J. et al. A randomized, controlled, dose-ranging study investigating single doses of GW406381, naproxen sodium, or placebo in patients with acute pain after

third molar tooth extraction. **Clin J Pain.**, New York, v. 25, n. 7, p. 577-583, Sep, 2009.

VIMOVO™: (naproxen/esomeprazole magnesium) delayed-release tablets. P T. , v. 35 (9 Section 2) p. 2-4, Sep, 2010.

XAVIER, C. R. G., et al. Evaluation of the positions of impacted third molars according to the Winter and Pell & Gregory classifications in panoramic radiography. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac.**, Camaragibe, v. 10, n. 2, p. 83-90, abr./jun. 2010.

YOUNG, C. L. et al. A Phase 2 Study of Naproxen Submicron Particle Capsules in Patients with Post-Surgical Dental Pain. **Adv Ther.** Oct 2013.

Anexos

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

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

Título da Pesquisa: Comparação da eficácia clínica do naproxeno, associado ou não ao esomeprazol, no controle da dor, edema e trismo em exodontias de terceiros molares inferiores

Pesquisador: Giovana Maria Weckwerth

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30317314.4.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 855.940

Data da Relatoria: 28/10/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto de dissertação de mestrado intitulado "Comparação da eficácia clínica do Naproxeno, associado ou não ao esomeprazol, no controle da dor, edema e trismo em exodontias de terceiros molares inferiores" de autoria de GIOVANA MARIA WECKWERTH. O presente estudo tem por objetivo avaliar, de forma duplo-cega, randomizada e cruzada, a eficácia clínica do Naproxeno (500mg) e naproxeno com associação de esomeprazol (500mg e 20mg),

ambos administrados por via oral a cada 12 h durante 4 dias, em 50 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos e que necessitem de exodontia dos dois terceiros molares inferiores (com posições muito semelhantes). Serão analisados os seguintes parâmetros: 1) Intensidade subjetiva da dor por meio de escala visual analógica, 2) abertura de boca antes da cirurgia, no segundo dia de pós-operatório e no sétimo dia de pós-operatório (momento da retirada de pontos), 3) Início e duração da cirurgia após a administração do

anestésico local, 4) Incidência, tipo e gravidade das reações adversas, 5) quantidade total de medicação de socorro (paracetamol), 6) edema facial medido no segundo dia de pós-operatório e no sétimo dia de pós-operatório (em comparação com as medidas obtidas antes da cirurgia). As análises comparativas dos dados, juntamente com a aplicação dos devidos testes estatísticos, fornecerão a base para uma avaliação da eficácia clínica de ambos os AINES.

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITÁRIA 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: 055.940

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste estudo é investigar a eficácia da terapia realizada com comprimidos de Naxopreno (500 mg) versus a terapia realizada com NE (500 mg e 20 mg) na prevenção de complicações inflamatórias incluindo dor, edema e trismo, bem como a necessidade de medicação de socorro (Paracetamol 750mg) em pacientes submetidos a extração bilateral de terceiros molares inferiores em posições semelhantes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a autora os benefícios que o voluntário colherá por participar desta pesquisa também estão relacionados a saúde bucal como resultado das extrações: prevenção da inflamação da gengiva em volta do dente do siso, não deixar que a raiz do dente da frente 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. Os riscos da presente pesquisa não são maiores que os esperados para essa cirurgia e envolvem durante a anestesia local: tontura, tremores, visão embaçada ou efeitos sobre o sistema nervoso central e cardiovascular (cérebro e coração); devido ao procedimento cirúrgico os pacientes podem ter: 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 dos anti-inflamatórios utilizados na pesquisa (que são naproxeno e naproxeno com associação de esomeprazol) prescritos para o período pós-operatório são: dor ou queimação no estômago, dor abdominal, vômitos, diarreia, falta de ar, broncoespasmo ou crise de asma, alergia na pele ou coceira, inchaço, dor de cabeça, tonturas sonolência, bem como quaisquer outros sinais e sintomas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa clínica, duplo-cega, randomizada e cruzada

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram devidamente apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA CEP: 17.012-901
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3235-8358 Fax: (14)3235-8358 E-mail: cep@fob.usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 055.940

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 29.10.2014, 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.

BAURU, 03 de Novembro de 2014

Assinado por:

Flaviana Bombarda de Andrade
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA CEP: 17.012-901
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3235-8358 Fax: (14)3235-8358 E-mail: cep@fob.usp.br

ANEXO 2 – Ficha de Anamnese

PRONTUÁRIO Nº: _____

QUESTIONÁRIO DE SAÚDE

O presente questionário, que atende às exigências legais e terapêuticas, tem a finalidade de ajudar os profissionais de Odontologia da FOB a conhecer os aspectos de sua saúde geral que podem influir no seu tratamento odontológico ou na medicação a ser prescrita. O que você declarar neste questionário torna-se informação confidencial, guardada por força do sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica).

01. Suas gengivas sangram quando escova os dentes? () sim () não () não sei
02. Já fez tratamento de gengiva alguma vez? () sim () não () não sei
03. Já teve hemorragia após extração de dentes? () sim () não () não sei
04. É alérgico ou tem reações alérgicas a:
- Anestesia dentária () sim () não () não sei
 - Penicilina ou outros antibióticos () sim () não () não sei
 - Sulfas () sim () não () não sei
 - Aspirina () sim () não () não sei
 - Outros: _____
05. É alérgico a outras substâncias que não sejam medicamentos? () sim () não () não sei
- Qual(is)? _____
06. Está atualmente sob cuidados médicos? () sim () não
- Qual o motivo? _____
07. Está tomando algum medicamento no momento? () sim () não
- Qual(is)? _____
08. Já tomou cortisona alguma vez? () sim () não () não sei
09. Quais das seguintes enfermidades você tem ou já teve?
- Febre reumática? () sim () não () não sei
 - Doenças cardiovasculares? () sim () não () não sei
 - Você ou algum membro de sua família tem diabetes? () sim () não () não sei
 - Tem tonturas de vez em quando? () sim () não () não sei
 - Já foi alguma vez tratado de anemia? () sim () não () não sei
 - Estive acamado por longo tempo nos últimos 5 anos? () sim () não () não sei
 - Suas juntas doem ou incham com frequência? () sim () não () não sei
 - Já teve úlcera no estômago ou duodeno? () sim () não () não sei
 - Tem algum problema com o fígado ou vesícula? () sim () não () não sei
 - Já teve ou viveu com alguém que tivesse tuberculose? () sim () não () não sei
 - Quando você se corta a ferida sangra muito? () sim () não () não sei
10. Sofreu alguma operação nos últimos 10 anos? () sim () não () não sei
- Qual? _____
11. Sofreu variação de peso ultimamente? () sim () não () não sei
- () Aumentou () Diminuiu
12. Já fez algum tratamento radioterápico? () sim () não () não sei
- Qual região? _____
- Por quanto tempo? _____
13. Tem problemas com pressão arterial? () sim () não () não sei
- () Alta () Baixa
14. Tem ou teve algum problema associado à sua menstruação? () sim () não () não sei
15. Está grávida? () sim () não () não sei
16. É fumante? () sim () não () não sei
17. É portador de alguma doença infecto-contagiosa? () sim () não () não sei

Declaro que as informações acima são verdadeiras. Informarei imediatamente qualquer alteração em meu estado de saúde ocorrida durante o tratamento aos alunos e professores responsáveis pelo meu atendimento.

Bauru, _____ de _____ de 200_____

Assinatura do paciente ou responsável

ANEXO 3 – Recomendações pós-operatórias

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Ciências Biológicas

RECOMENDAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

- 1 – tomar o medicamento do saquinho a cada 12 horas por 4 dias;
- 2 – caso precise, tomar o remédio de socorro (paracetamol) até de 6 em 6 horas;
- 3 – fazer repouso pós-operatório, não fazer exercícios físicos por no mínimo 72 horas;
- 4 – não consumir bebidas ou alimentos quentes por 24 horas, para não ter sangramento pós-operatório; tomar sorvete, milk-shakes, iogurtes, sopa fria e alimentos pastosos em geral;
- 5 - higienizar normalmente o local da cirurgia, com cuidado, e não fazer bochechos vigorosos nos dois primeiros dias;
- 6 - não cuspir, tomar bastante água gelada ou fria para o gosto de sangue não incomodar;
- 7 - aplicar bolsa de gelo no rosto, deixando 15 minutos no rosto e descansando por 15 min, nos dois primeiros dias após a cirurgia;
- 8 – dormir com a cabeça mais elevada que o corpo;
- 9 - os retornos estão marcados na ficha de dor, sendo depois de 2 dias e no 7º dia para retirada de pontos;
- 10 – não tomar outros medicamentos além dos fornecidos pelos cirurgiões-dentistas.
- 11 – qualquer dúvida, ligar para os telefones da ficha de dor.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Ciências Biológicas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As informações contidas nesta carta são referentes a pesquisa de "Comparação da eficácia clínica do naproxeno, associado ou não ao esomeprazol, no controle da dor, edema e trismo em exodontias de terceiros molares inferiores" a qual será realizada pela cirurgiã-dentista e mestrandia Giovana Maria Weckwerth sob a supervisão do Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos e colaboração de sua equipe.

A referida pesquisa tem como objetivo avaliar a qualidade do efeito dos remédios, que já estão disponíveis nas farmácias há anos, naproxeno (marca comercial Naprosyn 500 mg) e naproxeno com associação de esomeprazol (marca comercial VIMOVO 500 mg e 20 mg), nos pacientes que serão submetidos às cirurgias de remoção dos terceiros molares inferiores (dentes do siso) no Laboratório de Farmacologia da FOB/USP. Os pacientes farão as cirurgias para retirada dos dentes do siso inferiores em duas visitas em dois dias diferentes com um intervalo de um a dois meses entre eles, e serão medicados após cada uma das cirurgias com um dos dois remédios utilizados na pesquisa, sendo tomados os dois medicamentos da mesma forma, por via oral a cada 12 horas durante 4 dias. Se após as cirurgias e a utilização dos remédios naproxeno e naproxeno com associação de esomeprazol o paciente ainda estiver sentindo dor, ele poderá utilizar o medicamento paracetamol (fabricado pelo laboratório EMS) como medicação de socorro, na dosagem de 750mg a cada 8 horas enquanto sentir dor. Caso o paciente tenha os dentes do siso superiores será marcada uma nova consulta para a retirada dos mesmos.

Não será feita, nesta pesquisa, a prescrição de antibióticos. Mas se for necessário para o paciente utilizar antibióticos devido infecções decorrentes das cirurgias, será prescrito e fornecido Amoxicilina (fabricado pelo laboratório EMS) 500mg a ser tomada a cada 8 horas durante 5 dias, e se o paciente for alérgico a amoxicilina será fornecida Azitromicina (fabricado pelo laboratório EMS) 500 mg que deverá ser tomada a cada 24 horas durante 5 dias.

Serão avaliados dados nas cirurgias relacionados a dor, Inchaço, e a limitação de movimento da boca, quantidade de medicação de socorro requerida pelos pacientes, avaliação global e satisfação a respeito do medicamento tomado, essa pesquisa poderá nos dar uma visão geral da eficácia clínica estar ou não relacionada ao tipo de medicamento.

O paciente receberá gratuitamente todos os remédios utilizados nas cirurgias que serão realizadas (anestésico local, naproxeno, naproxeno com associação de esomeprazol, paracetamol e amoxicilina ou azitromicina (se necessário)).

Após as cirurgias serão entregues impressos aos pacientes as instruções e recomendações pós-cirúrgicas além das explicações dos efeitos adversos de cada um dos medicamentos, por meio da Buia Farmacológica de todos os medicamentos utilizados na pesquisa.

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-101 – C.P. 73
e-mail: veraro@fob.usp.br – Fone/FAX (0xx14) 32358282 - Fax (0xx14) 3223-4879
<http://www.fob.usp.br>

ANEXO 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Ciências Biológicas

Os benefícios que o voluntário colherá por participar desta pesquisa também estão relacionados a 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. Os riscos da presente pesquisa não são maiores que os esperados para essa cirurgia e envolvem durante a Anestesia local: tontura, tremores, visão embaçada ou efeitos sobre o sistema nervoso central e cardiovascular (cérebro e coração); devido ao procedimento Cirúrgico os pacientes podem ter: 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 dos anti-inflamatórios utilizados na pesquisa (que são naproxeno e naproxeno com associação de esomeprazol) prescritos para o período pós-operatório são: dor ou queimação no estômago, dor abdominal, vômitos, diarreia, falta de ar, broncoespasmo ou crise de asma, alergia na pele ou coceira, inchaço, dor de cabeça, tonturas, sonolência, bem como quaisquer outros sinais ou sintomas.

De acordo com as Bulas farmacológicas, estes dois medicamentos (naproxeno e naproxeno com associação de esomeprazol) são anti-inflamatórios (reduzem a inflamação), tem ação analgésica (alívio da dor) e ação antitérmica (reduzem a febre). Maiores informações sobre a ação dos dois medicamentos utilizados na pesquisa e seus efeitos adversos específicos estão presentes nas Bulas farmacológicas que serão entregues a cada paciente após as cirurgias.

De acordo com a Bula farmacológica do paracetamol, 750 mg (fabricado pelo laboratório EMS) (medicação de socorro) este medicamento é indicado, em adultos, para a redução da febre e o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a resfriados comuns, dor de cabeça, dor no corpo, dor de dente, dor nas costas, dores musculares, dores leves associadas a artrites e dismenorréia. As reações adversas identificadas após o início da comercialização de paracetamol, com doses terapêuticas são: Reação muito rara ($< 1/10.000$): distúrbios do sistema imunológico: reação anafilática e hipersensibilidade; e distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: urticária, erupção cutânea pruriginosa, exantema. Podem ocorrer pequenos aumentos nos níveis de transaminase em pacientes que estejam tomando doses terapêuticas de paracetamol. Esses aumentos não são acompanhados de falência hepática e geralmente são resolvidos com terapia continuada ou descontinuação do uso de paracetamol.

Segundo a Bula Farmacológica da Amoxicilina 500mg (fabricado pelo laboratório EMS), a amoxicilina é um antibiótico de amplo espectro indicado para o tratamento de infecções bacterianas causadas por germes sensíveis à ação da amoxicilina. As reações adversas decorrentes do uso de Amoxicilina são: Reações comuns $\# (\geq 1/100$ e $< 1/10$): diarreia, náusea e rash cutâneo; Reações incomuns $\# (\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): vômito, urticária e prurido; Reações muito raras ($< 1/10.000$) leucopenia reversível (incluindo neutropenia grave ou agranulocitose), trombocitopenia reversível e

Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Ciências Biológicas

anemia hemolítica, prolongamento do tempo de sangramento e do tempo de protrombina; reações alérgicas graves, incluindo edema angioneurótico, anafilaxia, doença do soro e vasculite por hipersensibilidade; hiperkinesia, vertigem e convulsões (podem ocorrer convulsões em pacientes com função renal prejudicada ou que usam altas doses); candidíase mucocutânea; colite associada a antibióticos (inclusive a pseudomembranosa e a hemorrágica), língua pilosa negra; hepatite e icterícia colestática; aumento moderado de AST e/ou ALT; reações cutâneas com eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa e exantema pustuloso generalizado agudo; nefrite intersticial e cristalúria.

De acordo com sua bula Farmacológica, a Azitromicina 500mg (fabricado pelo laboratório EMS) é indicada em infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, em infecções da pele e tecidos moles, em otite média aguda e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite. (Penicilina é o fármaco de escolha usual no tratamento de faringite devido a *Streptococcus pyogenes*, incluindo a profilaxia da febre reumática. A azitromicina geralmente é efetiva na erradicação do estreptococo da orofaringe; porém dados que estabelecem a eficácia da azitromicina e a subsequente prevenção da febre reumática não estão disponíveis no momento). Foram relatados os seguintes efeitos indesejáveis: infecções e infestações: monilíase e vaginite. Sanguíneo e Linfático: trombocitopenia.

Sistema Imunológico: anafilaxia (raramente fatal). Metabolismo e Nutrição: anorexia. Psiquiátrico: reação agressiva, nervosismo, agitação e ansiedade. Sistema Nervoso: tontura, convulsões, cefaleia, hiperatividade, hipoestesia, parestesia, sonolência e desmaio. Casos raros de distúrbio de paladar/olfato e/ou perda foram relatados. Ouvido e Labirinto: surdez, zumbido, alterações na audição, vertigem. Cardíaco: palpitações e arritmias incluindo taquicardia ventricular foram relatados. Há relatos raros de prolongamento QT e Torsades de Pointes. Vascular: hipotensão. Gastrointestinal: vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), dispepsia, constipação, colite pseudomembranosa, pancreatite e raros relatos de descoloração da língua. Hepatobiliar: hepatite e icterícia colestática foram relatadas, assim como casos raros de necrose hepática e insuficiência hepática, a qual resultou em morte. Pele e Tecido Subcutâneo: reações alérgicas incluindo prurido, rash, fotossensibilidade, edema, urticária e angioedema. Foram relatados raros casos de reações dermatológicas graves, incluindo eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Músculo-Esquelético e Tecido Conjuntivo: artralgia. Renal e Urinário: nefrite intersticial e disfunção renal aguda. Geral: foi relatado astenia, cansaço, mal-estar.

Se ocorrerem urgências ou emergências trans e pós-operatórias será prestado socorro ao paciente imediatamente, com condutas e manobras de socorro, como no caso de quedas de pressão arterial o paciente será colocado na posição de Trendelenburg, em que a pessoa fica em decúbito dorsal, com a face voltada para cima, cabeça inclinada cerca de 40 graus, com a cabeça numa

Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Ciências Biológicas

posição inferior aos pés, para o paciente se recuperar. Se necessário também, o laboratório LAFIC conta com a presença de Ambu, para oxigenação artificial de paciente, em casos de falta de oxigenação. Além disso, a Faculdade de Odontologia de Bauru conta com o socorro da ambulância da UNIMED, que pode prestar socorro aos pacientes, caso necessário imediatamente.

Entretanto, para qualquer possível efeito ruim que for sentido, o sujeito da pesquisa deverá entrar em contato imediato com a pesquisadora para urgente controle de qualquer inconveniente, através dos telefones descritos abaixo.

O paciente fará aproximadamente 7 visitas à FOB, que serão as seguintes: 1ª visita para a realização da primeira cirurgia com duração de aproximadamente 40 min (cirurgia da Pesquisa); 2ª visita dois dias depois da cirurgia para avaliação do pós-operatório com duração de 10 minutos; 3ª visita 7 dias após a primeira cirurgia para a retirada de pontos com duração de 10 minutos; 4ª visita onde será realizada a segunda cirurgia com duração de aproximadamente 40 min; 5ª visita 7 dias após a segunda cirurgia para a retirada de pontos com duração de 10 minutos; 6ª visita para cirurgia de extração dos terceiros molares superiores com duração de 40 minutos; e 7ª visita 7 dias após a cirurgia para a retirada de pontos com duração de 10 minutos.

Os pacientes deverão assumir todos os gastos de passagem e alimentação para as visitas a FOB-USP para a realização das cirurgias e avaliações posteriores.

O (A) senhor (a) poderá recusar-se a participar da pesquisa ou retirar seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em qualquer fase desta pesquisa, sem nenhuma penalidade. Todos os dados obtidos serão mantidos em sigilo e a sua privacidade está garantida durante todas as fases da pesquisa. O (A) senhor (a) também receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A participação nesse estudo é voluntária e contribuirá para o avanço do conhecimento. O (A) senhor (a) não terá nenhum gasto com os atendimentos e procedimentos a serem realizados nesta pesquisa, e também não receberá qualquer tipo de benefício financeiro. Ainda, o participante terá garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Os pacientes terão a garantia de receber esclarecimento de qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Qualquer dúvida ou problema, por favor, entrar em contato com um dos pesquisadores nos telefones 3235-8276 (Disciplina de Farmacologia) ou 3204-4782 (residência do Dr. Carlos) e Dra. Giovana (14) 99782-7828 e (14) 3234-1696, Rua Olicar Oliveira Guimarães 7-48, Jd. Aeroporto, Bauru, giovana.weckwerth@usp.br. Caso o participante queira apresentar alguma reclamação em relação a pesquisa na qual ele seria voluntário estará disponível no TCLE os dados do CEP a que esta pesquisa está subordinada, a saber: Faculdade de Odontologia de Bauru situada à Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru – SP – CEP: 17012-901, cep@fob.usp.br, e procurar o Comitê de Ética em Pesquisa, prédio do setor de pós-graduação (Pavimento superior), tel. (14) 3235-8356.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Ciências Biológicas

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta.

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica). Por fim, como pesquisadora responsável pela pesquisa, comprometo-me a cumprir todas as exigências contidas no Item IV.3 e IV.4 da resolução do CNS/MS n. 466 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013.

Por estarmos de acordo com o presente termo o firmamos em duas vias (uma via para o sujeito da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Assinatura da Autora

Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Ciências Biológicas

Os efeitos adversos específicos descritos na Bula Farmacológica do Naproxeno 500mg (Naprosyn®) estão descritos a baixo:

- **Gastrointestinais e hepáticos:** estomatite ulcerativa, esofagite, úlceras pépticas, sangramento e/ou perfuração gastrointestinal, especialmente em idosos, ulceração gastrointestinal não péptica, hematemese, melena, azia, náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, exacerbação de colite ulcerativa e da doença de Crohn, pancreatite, gastrite. Hepatite e icterícia.
- **Infecciosas e imunológicas:** meningite asséptica, reações anafilatóides.
- **Renais, urinárias e metabólicas:** hipercalemia, hematuria, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, doenças renais, insuficiência renal, necrose renal papilar.
- **Hematológicas:** agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia.
- **Psiquiátricas e do sistema nervoso central:** depressão, distúrbios do sono, insônia, tonturas, sonolência, cefaleia, neurite óptica retrobulbar, disfunção cognitiva, convulsões, incapacidade de concentração.
- **Oculares:** distúrbios visuais, opacidade da córnea, papilite, papiledema.
- **Ouvido e labirinto:** distúrbios da audição, tinitos, vertigens, hipoacusia.
- **Cardiovasculares:** palpitações, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, vasculite.
- **Dermatológicas:** alopecia, necrólise epidérmica, equimoses, prurido, púrpura, erupções cutâneas e sudorese. Mais raramente necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, reações bolhosas incluindo a Síndrome de Stevens-Johnson eritema nodoso, líquen planus, erupção fixa da droga, reação pustular, 8 rash cutâneo, lúpus eritematoso sistêmico, urticária, reações fotossensíveis, incluindo alguns casos raros de "pseudoporfiria" ou epidermólise bolhosa, edema angioneurótico. Se ocorrer fragilidade cutânea, formação de bolhas ou outro sintoma sugestivo de pseudoporfiria, o tratamento deve ser descontinuado e o paciente monitorado.
- **Respiratórias:** dispnéia, edema, pulmonar, asma, pneumonite eosinofílica.
- **Músculo-esquelético e tecido conjuntivo:** fraqueza muscular
- **Sistema reprodutor e mamas:** distúrbios da fertilidade feminina
- **Distúrbios gerais:** edema, sede, pirexia (calafrios e febre), mal-estar.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Ciências Biológicas

Os efeitos adversos do Naproxeno com associação de esomeprazol (VIMOVO®) estão descritos a baixo:

	Comuns	Incomuns/Raros
Investigações		testes de função hepática anormais, aumento do tempo de sangramento, creatinina sérica elevada
Distúrbios cardíacos	palpitações	arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, taquicardia
Distúrbios do sangue e sistema linfático		agranulocitose, anemia aplásica, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatia, pancitopenia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema nervoso	lentidão, sonolência, cefaleia, sensação de cabeça vazia, vertigem	dissfunção cognitiva, coma, convulsões, incapacidade de se concentrar, neurite óptica, parestesia, síncope, tremor
Distúrbios visuais	distúrbios visuais	visão embaçada, conjuntivite, opacidade de córnea, papiledema
Distúrbios do labirinto e audição	ruído, distúrbios da audição	audição prejudicada
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	dispnéia	asma, broncoespasmo, pneumonite eosinofílica, pneumônia, edema pulmonar, depresso respiratória
Distúrbios gastrointestinais	dispepsia, dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, constipação, azia, úlceras pépticas, esomatite	boca seca, osafago, úlceras gástricas/gástrica, glossite, eructação, flatulência, úlceras gástricas/duodenais, sangramento alto perfuração gastrointestinal, melena, hematêmese, pancreatite, colíe, exacerbação de doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), ulceração gastrointestinal não péptica, sangramento retal, esomatite ulcerativa
Disto dos olhos e ouvidos e no lactação		infecção glaucoma, lacrimação, infecção lacrimal, síndrome nefrótica, oligúria/poliúria, proteinúria, insuficiência renal, neovascularização papilar retinal, necrose subaral
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	prurido, equimoses, púrpura, erupção cutânea	alopecia, exantema, urticária, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, eritema nodoso, erupção medicamentosa fixa, líquen plano, líquen eritematoso simétrico, síndrome do Steven-Johnson, dermatite de fotossensibilidade, reações de fotossensibilidade, inchando com ruem lambrando porfiria cutânea tardia (porrodermofria), dermatite solarizante, edema angioneurótico
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo		frazqueza muscular, miofria
Distúrbios do metabolismo e nutrição		distúrbio de apetite, retenção líquida, hipoglicemia, hipercalcemia, hiperpotassemia, hipoglicemia, alteração do peso
Infecções e Infestações	diverticulite	meningite asséptica, infecção, sepse
Distúrbios vasculares		hipertensão, hipertensão, vasculite
Distúrbios gerais e do local de administração	fadiga, edema, ruboreo, sede	anemia, mal-estar, pirexia
Distúrbios do sistema imune		erupções alérgicas, reações anafiláticas, reações de hipersensibilidade
Distúrbios hepatobiliares		colelitase, hepatite, icterícia, insuficiência hepática
Distúrbios do sistema reprodutivo e meneses		infertilidade, distúrbio menstrual
Distúrbios psiquiátricos	depressão, ansiedade	agitado, ansiedade, confusão, anormalidades dos sonhos, alucinacões, neurociclose

Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Ciências Biológicas

As seguintes reações adversas foram identificadas ou suspeitas no programa de estudos clínicos com o esomeprazol de revestimento entérico e/ou no uso pós-comercialização. Nenhuma foi considerada relacionada à dose.

	Comuns	Incomuns	Raras	Muito raras
Distúrbios do sangue e sistema linfático			leucopenia, trombocitopenia	agranulocitose, pancitopenia
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia	torção, parestesia, serofobia	distúrbio do paladar	
Distúrbios visuais			visão embaçada	
Distúrbios do labirinto e audição		vertigem		
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			broncoespasmo	
Distúrbios gastrointestinais	dor abdominal, diarreia, flatulência, náusea/vômitos, constipação	boca seca	enterite, candidíase gastrointestinal	Céme microscópica
Distúrbios renais e urinários				nefrite intersticial
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		dermatite, prurido, urticária, erupção cutânea	alopecia, fotossensibilidade	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (TEN)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo			artralgia, mialgia	fraqueza muscular
Distúrbios do metabolismo e nutrição		edema periférico	hiponatremia	Hipomagnesemia; Hipomagnesemia grave pode resultar em hipocalcemia; Hipomagnesemia também pode causar hipocalcemia.
Distúrbios gerais e do local de administração			mal-estar, hiperidrose	
Distúrbios do sistema imune			reações de hipersensibilidade como angioedema e reação de choque anafilático	
Distúrbios hepatobiliares		enzimas hepáticas elevadas	hepatite com ou sem icterícia	insuficiência hepática, encefalopatia hepática, glomerulonefrite
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário				
Distúrbios psiquiátricos		insônia	agitação, confusão, depressão	agressividade, abuliação

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-101 – C.P. 73

e-mail: venaro@fob.usp.br – Fone/FAX (0xx14) 32358282 - Fax (0xx14) 3223-4879

<http://www.fob.usp.br>

ANEXO 4 – Escala Analógica Visual de Dor

2 dias:	_____	-	_____
7 dias:	_____	-	_____

Paciente: _____ Cor do Saquinho: _____

REMÉDIO DO SAQUINHO

Fazer um “X” na escala em todos os horários

Tomar o remédio nos horários indicados na ficha (12/12h) por 4 dias

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/ Dra. Giovana (14) 99782-7828 ou no departamento de Farmacologia 32358282.

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/ Dra. Giovana (14) 99782-7828 ou no departamento de Farmacologia 32358282.

REMÉDIO DE SOCORRO

Fazer um “X” na escala em todos os horários

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/ Dra. Giovana (14) 99782-7828 ou no departamento de Farmacologia 32358282.

ANEXO 5 – Ficha Sala de Cirurgia

DADOS A SEREM COLETADOS NA SALA DE CIRURGIA

NOME DO PACIENTE: _____ GÊNERO: M / F IDADE: _____ DATA: ____/____/____
dd / mm / aaaa POSIÇÃO: _____

NOME DO CIRURGIÃO: _____ NOME DO PESSOA QUE TRANSCREVEU DADOS: _____

LADO OPERADO: E / D

SALIVA: _____

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

2) TEMPERATURA: PRÉ-OPERATÓRIA: _____ °C +2 DIAS: _____ °C +7 DIAS: _____ °C

3) EDEMA:

BASAL			+2 DIAS			+7 DIAS		
A	B	C	A	B	C	A	B	C
mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm

4) PARÂMETROS

	HORARIO	PRESSÃO ARTERIAL			SpO ₂	PULSO	Índice de Sangramento
		PS	PD	PM			
4a) Antes da cirurgia:		mmHg	mmHg	mmHg	%	bpm	X
4b) 1º tubete:		mmHg	mmHg	mmHg	%	bpm	1 2 3
4c) Incisão:		mmHg	mmHg	mmHg	%	bpm	1 2 3
4d) Retalho:		mmHg	mmHg	mmHg	%	bpm	1 2 3
4e) Osteotomia:		mmHg	mmHg	mmHg	%	bpm	1 2 3
4f) Extração:		mmHg	mmHg	mmHg	%	bpm	1 2 3
4g) Limpeza:		mmHg	mmHg	mmHg	%	bpm	1 2 3
4h) Sutura:		mmHg	mmHg	mmHg	%	bpm	1 2 3
4i) Fim da cirurgia		mmHg	mmHg	mmHg	%	bpm	X

5) HORÁRIO DO INÍCIO DA AÇÃO DO ANESTÉSICO LOCAL: _____

6) TOTAL DE TUBETES PARA ANESTESIA LOCAL: _____

7) FOI REALIZADA OSTEOTOMIA: SIM / NÃO

8) FOI REALIZADA ODONTOSECÇÃO: SIM / NÃO

9) TOTAL DE TUBETES PARA ANESTESIA LOCAL: _____

10) QUALIDADE DA ANESTESIA: 1 2 3

11) DIFICULDADE DA CIRURGIA: 1 2 3

12) INCIDÊNCIA, TIPO E GRAVIDADE DAS REAÇÕES ADVERSAS: _____

13) QUALIDADE DA CICATRIZAÇÃO NO MOMENTO DA RETIRADA DE PONTOS (APÓS 7 DIAS): 1 2 3

14) AVALIAÇÃO GLOBAL: EXCELENTE MUITO BOM BOM RAZOÁVEL PÉSSIMO

15) INCIDÊNCIA, TIPO E GRAVIDADE DAS REAÇÕES ADVERSAS AO REMÉDIO: _____