JOSÉ LEONARDO SIMONE

**ADMINISTRAÇÃO PREEMPTIVA DE DEXAMETASONA E
DICLOFENACO SÓDICO – ESTUDO COMPARATIVO DA
EFETIVIDADE ANALGÉSICA E ANTIINFLAMATÓRIA**

São Paulo

2009

José Leonardo Simone

Administração preemptiva de dexametasona e diclofenaco sódico –
estudo comparativo da efetividade analgésica e antiinflamatória

Tese apresentada à Faculdade Odontologia
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Livre Docência.

São Paulo

2009

FOLHA DE APROVAÇÃO

Simone JL. Administração preemptiva de dexametasona e diclofenaco sódico – estudo comparativo da efetividade analgésica e antiinflamatória [Tese de livre docência]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2009.

São Paulo, ____/____/ 2009

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

4) Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

5) Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A **Katia**, minha esposa que sempre me incentivou e colaborou de forma decisiva para que eu atingi-se meus objetivos profissionais e acadêmicos.

A minhas filhas **Giovanna** e **Gabriela** que proporcionaram a mim os momentos mais felizes de minha vida. Vocês são a minha fonte de energia e de luz

Aos meus pais **Pasquale** e **Angelina** que sempre me deram o exemplo de honestidade, de lealdade e perseverança.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **Nicolau Tortamano** pelas oportunidades oferecidas, pelos ensinamentos transmitidos e confiança em mim depositada (*in memorian*). E ao amigo **Marcio Antonio Machado de Oliveira** que tão cedo nos deixou mas permanece sempre presente em meus pensamentos (*in memorian*)

Ao Prof. Dr. **Rodney Garcia Rocha**, pela amizade e apoio constante em todas as etapas da minha carreira docente.

Aos Profs. **Waldyr Antonio Jorge** e **Marcelo Munhões Romano** pela amizade e colaboração neste trabalho.

A todos os Profs. da disciplina de Clínica Integrada: **Mario Sergio Soares; Carlos Alberto Adde; Flávio Eduardo G. Perez; Izabel Peixoto Tortamano; Maria Aparecida Borsati; Sibele Sarti Penha e Inês Aparecida Buscariolo**, pela amizade e convivência ao longo destes anos.

Ao Prof. Dr. **Pascoal Laércio Armonia** pela colaboração inestimável em minha formação docente.

Às funcionárias **Vilma, Vera e Regina** pelo auxílio descompromissado sempre que solicitado.

Aos pós-graduandos: **Talita G. Carnaval; Ana Mara Moraes de Souza; Henrique Camargo Bauer** pela colaboração inestimável na elaboração deste trabalho.

A bibliotecária **Glauci Elaine Damasio Fidelis** pela revisão final.

Simone JL. Administração preemptiva de dexametasona e diclofenaco sódico – estudo comparativo da efetividade analgésica e antiinflamatória [Tese de livre docência]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2009.

RESUMO

O conceito de analgesia preemptiva vem sendo estudado com a finalidade de reduzir ou impedir a produção de mediadores químicos como a histamina, serotonina, prostaglandinas entre outros que estão diretamente relacionados com os processos álgicos e inflamatórios. Participaram deste estudo 54 pacientes, 19 do gênero masculino e 35 do gênero feminino com idade entre 16 e 65 anos, todos com indicação de remoção do terceiro molar não erupcionado ou semi-erupcionados, atendidos no curso de especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico da Odontologia (FUNDECTO). Em modelo de estudo duplo-cego, os pacientes receberam aleatoriamente, uma hora antes da cirurgia doses únicas de diclofenaco sódico 50mg ou dexametasona 8mg ou placebo por via oral. As cirurgias foram realizadas com procedimentos padrões de assepsia e com uso de técnica anestésica convencional e técnica cirúrgica padronizada pelo curso de especialização da FUNDECTO. Os pacientes foram orientados que em situações de dor pós- operatória intensa utilizassem como medicação de suporte analgésico, paracetamol 650mg AP em dose única de 1300mg (2 comprimidos), após no mínimo 1h do início da cirurgia. A intensidade de dor foi registrada em uma escala analógica nos períodos pós-operatórios de 1h, 2h, 3h, 6h, 8h, 12h, 24h e 48h e o edema registrado em uma escala no 1º, 2º, 4º e 7º dias após a cirurgia. Os dados foram submetidos ao teste não paramétrico de análise de variância a um fator de Kruskal-Wallis. Os resultados mostraram que o grupo da dexametasona apresentou media dos escores de dor durante o período total avaliado inferior ao grupo diclofenaco

sódico e ao grupo placebo com diferença estatística significativa entre eles. Com relação ao edema, as medias dos escores durante o período total avaliado mostrou significância estatística entre o grupo dexametasona e o grupo placebo. A análise comparativa da intensidade de dor entre os grupos em cada tempo avaliado não mostrou significância estatística entre nenhum dos tempos estudados. Com base em nossos resultados podemos concluir que tanto a dexametasona 8mg e o diclofenaco sódico 50mg demonstraram efetividade no controle da dor e do edema pós-operatório quando administrado preemptivamente. A dexametasona apresentou resultados ligeiramente superiores ao diclofenaco sódico no controle da dor e do edema pós-operatório.

Palavras-Chave: Antiinflamatórios – analgesia preemptiva – dexametasona – diclofenaco sódico

Simone JL. Preemptive administration of dexamethasone and diclofenac sodium – comparative study of analgesic and anti-inflammatory effectiveness [Tese de livre docência]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2009.

ABSTRACT

The concept of preemptive analgesia has been studied with the purpose of reducing or prevent the production of chemical mediators such as histamine, serotonin, prostaglandins, and others directed related with algic and inflammatory processes. Fifty Four patients participated of the study, 19 male and 35 female with ages between 16 to 65 years old, all of them with not unerupted or semi unerupted third molar removal, met at specialization course in surgery and traumatology maxillofacial of Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico da Odontologia (FUNDECTO). In double blind method, the patients received, randomly, one hour before the surgery an unique oral dose of diclofenac sodic 50 mg or dexamethasone 8 mg or placebo. The surgeries were performed with standard procedure of asepsis and using conventional anesthetic technique and standardized surgical technical by the FUNDECTO'S specialization course. The patients were oriented in a way that, after post surgical intense pain, utilized as analgesic medication support (paracetamol 650mg AP) in unique dosage of 1300mg (2 tablets), after at least one hour after the beginning of the surgery. The pain intensity was registered in a analog scale in the postoperative of 1h, 2h, 3h, 6h, 8h, 12h, 24h and 48h and the edema registered in a scale on the first, second, fourth and seventh days after the surgery. The data were submitted to the non parametric test of variance analysis in a factor of Kruskal-Wallis. The results showed that the dexamethasone group presented average scores of pain during the whole period rated inferior to the diclofenac sodic group and placebo group with a significant difference between them. Related to the edema, the average scores during the whole rated process showed significant statics between the dexamethasone group and the placebo group. The comparative analysis for pain intensity between the groups in each rated time did not showed statistic significance in none of the studied time. Based in the results we are able to conclude that both dexamethasone 8mg and diclofenac sodic

50mg, showed effectiveness in the pain control and postoperative edema when administered preemptively. The dexamethasone presented significantly higher results to the diclofenac sodic at the control of pain and postoperative edema.

Keywords: Anti-inflammatory – preemptive analgesia – dexamethasone – diclofenac sodium

LISTA DE FIGURAS

- Figura 5.1** – Média dos escores de dor para cada medicamento administrado durante o período total de tempo avaliado ($p(KW)=0.0003$).....50
- Figura 5.2** – Média e desvio-padrão das doses de medicação suporte para cada medicamento usado durante o período total avaliado ($p(KW)=0.6005$).....51
- Figura 5.3-** Médias dos escores de dor para dexametasona em cada hora pós-operatória avaliada ($p(KW) = 0.9196$).....52
- Figura 5.4** - Médias dos escores de dor para placebo em cada hora pós-operatória avaliada ($p=0.2393$).....52
- Figura 5.5** - Médias dos escores de dor para diclofenaco em cada hora pós-operatória avaliada ($p(KW) = 0.6542$).....53
- Figura 5.6** - Médias dos escores de dor após 1h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.3864$).....53
- Figura 5.7** - Médias dos escores de dor após 2h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.1337$).....54
- Figura 5.8** - Médias dos escores de dor após 3h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.2008$).....54
- Figura 5.9** - Médias dos escores de dor após 6h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.1684$).....55

Figura 5.10 - Médias dos escores de dor após 8h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.3421$).....	55
Figura 5.11 - Médias dos escores de dor após 12h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.1992$).....	56
Figura 5.12 - Médias dos escores de dor após 24h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.6182$).....	56
Figura 5.13 - Médias dos escores de dor após 48h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.9144$).....	57
Figura 5. 14 - Média dos escores de edema para cada medicamento usado durante o período total avaliado ($p(KW) = 0.0202$).....	58
Figura 5.15 - Média dos escores de edema para dexametasona em cada dia pós-operatório avaliado ($p(KW) = 0.0041$).....	59
Figura 5.16 - Média dos escores de edema para placebo em cada dia pós-operatório avaliado ($p(KW) = 0.0023$).....	59
Figura 5.17 - Média dos escores de edema para diclofenaco em cada dia pós-operatório avaliado ($p(KW) < 0.0001$).....	60
Figura 5.18 - Média dos escores de edema após 1 dia dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW)=0.0376$).....	60
Figura 5.19 - Média dos escores de edema após 2 dias dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW)=0.2312$).....	61

Figura 5.20- Média dos escores de edema após 4 dias dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW)=0.3648$).....61

Figura 5.21- Média dos escores de edema após 7 dias dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW)=0.5772$).....62

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Descrição da amostra	49
Tabela 5.2 - Média dos escores de dor para cada medicamento usado durante o período total de tempo avaliado.....	49
Tabela 5.3 - Média e desvio-padrão das doses de medicação suporte utilizada em cada grupo de medicamento durante o período total avaliado.....	50
Tabela 5.4 - Média e desvio padrão dos escores de dor para cada hora avaliada, segundo o medicamento usado.....	51
Tabela 5.5 - Média dos escores de edema para cada medicamento pré- operatório usado durante o período total avaliado.....	57
Tabela 5.6 - Média e desvio padrão dos escores de edema para cada dia avaliado, segundo o medicamento pré-operatório usado.....	58

LISTA DE SIGLAS

AINEs	Antiinflamatório não esteroideal
cm	centímetros
Co/Ac/Ib	combinação codeína, acetoaminofen e ibuprofeno
COX	cicloxigenase
EV	endovenoso
EVA	escala visual analógica
FUNDECTO	Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico da Odontologia.
g	grama
h	hora
Kg	quilograma
min	minutos
mg	miligramas
ml	mililitros
POD	dia pós-operatório
Tr/Ac	combinação tramadol e acetoaminofen

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
3 PROPOSIÇÃO	42
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
4.1 Casuística	43
4.1.1 critérios de inclusão e exclusão	43
4.2 Materiais	44
4.2.1 consumo	44
4.2.2 permanente	45
4.3 Métodos	46
4.3.1 avaliação clínica e seleção dos pacientes	46
4.3.2 metodologia do procedimento cirúrgico	46
4.3.3 metodologia para coleta dos dados	47
4.4 Análise dos dados	48
5 RESULTADOS	49

6 DISCUSSÃO	63
7 CONCLUSÕES	70
REFERÊNCIAS	71
ANEXOS	77
APÊNDICES	83

1 INTRODUÇÃO

A indicação de remoção de terceiros molares são procedimentos clínicos que tem se tornado cada vez mais freqüentes em Odontologia. A região onde se localizam os terceiros molares apresenta características peculiares por ser altamente vascularizada, pela proximidade com as cadeias linfáticas e por apresentar inserção de vários músculos responsáveis pela abertura e fechamento da boca, fatores que colaboram para uma resposta dolorosa e inflamatória mais intensa decorrente do trauma tecidual causado pela manipulação durante a intervenção cirúrgica.

A dor pós-operatória é um fenômeno comum observado após a remoção cirúrgica dos terceiros molares inferiores e o sucesso em seu controle é parte essencial na rotina da cirurgia oral.

É importante salientar que a sensibilidade nociceptiva na região da face e especialmente na cavidade bucal é sensivelmente maior do que em qualquer outra região do organismo, sendo que a intensidade da resposta dolorosa e inflamatória é diretamente proporcional ao trauma causado em função da manipulação tecidual durante o ato cirúrgico para a remoção do dente.

A experiência e a habilidade profissional são fatores que influenciam de forma decisiva na qualidade do pós-operatório, porém é reconhecido que a exodontia de terceiros molares impactados, mesmo quando realizada com técnica cirúrgica apurada, induz a um pós-operatório desconfortável ao paciente, contudo este desconforto pode ser reduzido com o emprego de medicamentos com a finalidade de controlar a dor e o edema.

A minimização do desconforto pós-operatório tem sido bastante estudada através da utilização de diferentes fármacos, como os antiinflamatórios esteroidais e não-esteroidais.

Estes procedimentos cirúrgicos consolidaram-se como modelos amplamente aceitos para o estudo da eficácia analgésica, fato justificado pelo motivo de que as

cirurgias de terceiros molares são procedimentos comuns e acompanhados por dor de intensidade moderada ou severa, associado a estes fatos é um procedimento freqüente, portanto envolve um grande numero de casos, facilitando a execução do estudo.

A utilização de exodontias de terceiros molares como modelo de estudo farmacológico no controle da dor, tornou-se muito freqüente não somente pela alta sensibilidade nociceptiva local, mas também por serem geralmente indicadas em pacientes jovens, com menor incidência de doenças sistêmicas e uso crônico de medicamentos. Na maioria dos casos se realiza procedimentos semelhantes no mesmo paciente de ambos os lados da face, de maneira que o paciente é o seu próprio controle, eliminando as variações individuais na resposta dolorosa e inflamatória na avaliação dos resultados. (Esen et al., 1999, Micó-Llorens et al., 2006, Buyukkurt et al., 2006)

Desde o início do século XX o conceito de analgesia pré-operatória também denominada de preemptiva vem sendo estudada com a finalidade de reduzir ou impedir a produção de mediadores responsáveis pela estimulação nervosa. Caracteriza-se por ser um tratamento antinociceptivo que visa prevenir o estabelecimento das alterações centrais ocasionadas pela sensibilização aferente decorrente das injurias teciduais geradas no ato cirúrgico.

Sabe-se que a injuria tecidual leva a liberação de mediadores químicos como a histamina, serotonina, cinínas, prostaglandinas entre outros que estão diretamente relacionados com a instalação e evolução dos processos algicos e inflamatórios. A resposta inflamatória é parte integrante do processo de reparação tecidual, porem quando muito exacerbada pode influir de forma negativa. Portanto o controle da intensidade da resposta inflamatória se faz necessário em determinadas situações, pois assim teremos uma reparação mais rápida e com menor desconforto para o paciente.

O emprego de medicamentos pode contribuir positivamente e de forma decisiva na moderação da resposta inflamatória e no controle da dor dando ao paciente um maior conforto pós-operatório.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A dor e o edema pós-operatório decorrentes da cirurgia para remoção de terceiros molares são sintomas causadores de um grande desconforto para o paciente. Portanto devemos minimizá-los ao máximo empregando técnicas cirúrgicas adequadas e através do emprego de medicamentos. Os opióides (drogas de ação central) e as drogas antiinflamatórias de ação periférica são bastante utilizadas para este fim. Os antiinflamatórios de ação periférica dividem-se em esteroidais ou corticosteróides, assim denominados por serem drogas análogas aos hormônios produzidos endogenamente pelas glândulas adrenais e os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) que compreendem inúmeras outras drogas cuja ação concentra-se fundamentalmente na inibição das cicloxigenases (COX). Ambos os grupos atuam na inibição da mesma cadeia de reações que degradam os fosfolípidos da membrana celular lesionada pelo trauma cirúrgico levando a produção dos mais importantes mediadores pró inflamatórios. Hargreaves et al. (1994) ao compararem o nível destes mediadores após a ingestão de antiinflamatórios esteroidais, não esteroidais e placebo, comprovaram que ambos antiinflamatórios reduzem os níveis de prostaglandina E2, sendo efetivos no controle da dor pós operatória (Mehrabi et al., 2007).

Apesar das inúmeras semelhanças na ação farmacológica, efeitos colaterais e aplicabilidade clínica que agrupam os fármacos esteroidais e não esteroidais na mesma família de antiinflamatórios, o conhecimento de suas distintas peculiaridades é imprescindível para o correto emprego clínico destes medicamentos (Bamgbose et al., 2006). A primeira publicação citando o uso de corticosteróides para o controle do processo inflamatório em cirurgia oral foi realizado por Spies et al. (1952), desde então, uma serie de trabalhos vem sendo publicados, avaliando a eficácia de novas drogas, vias de administração e posologia ideal para garantir um pós-operatório confortável com um mínimo de efeitos colaterais.

Com relação a segurança no uso de corticosteróides, alguns de seus potenciais efeitos colaterais tem sido amplamente discutidos. O desequilíbrio hidro-eletrolítico e suas conseqüências clínicas decorrentes da atividade mineralocorticóide deixaram de ser uma preocupação a partir do desenvolvimento de drogas como a prednisolona e a dexametasona, cuja ação mineralocorticóide é desprezível para pacientes normoreativos (Alexander et al., 2000, Grossi et al., 2007, Micó-Llorens et al., 2006).

Também não há evidencias científicas de que a supressão adrenal por interferência no eixo hipotálamo-hipofisário bem como o risco de infecção devido a imunossupressão, possam ser induzidas pelo uso restrito de corticóides por período de 3 dias, período este considerado mais que suficiente quando empregado para controle da inflamação pós-operatória (Alexander et al., 2000, Esen et al., 1999, Mehrabi et al., 2007, Moore et al., 2005, Skjelbred, Lokken^a, 1982).

A despeito das controvérsias na literatura, o que se pode afirmar com relação a dose terapêutica é que a produção endógena de hidrocortisona é de aproximadamente 15 a 30mg/dia e em condições de stress pode aumentar ate dez vezes este valor (Esen et al., 1999). Para que se alcance o efeito terapêutico desejado, a dose deve ser superior a produção endógena. Também parece bem estabelecido que o tempo de administração é mais critico do que a dose no tocante a efeitos indesejáveis.

Os antiinflamatórios não esteroidais, por sua vez, inibem a produção de prostaglandinas, principais responsáveis pela sensibilização primária e tem como principal efeito terapêutico a analgesia. Este efeito terapêutico é alcançado pela inibição das enzimas cicloxigenases 1 e 2 (COX 1 e 2), responsáveis pela produção das prostaglandinas a partir do acido aracdônico. Parece não haver dúvidas sobre a diferenciação das ações destas duas cicloxigenases, sendo que a COX1 atua nos tecidos normais, regulando alguns mecanismos celulares dentre os quais a proteção da mucosa gástrica, o controle do fluxo sanguineo renal e a modulação da agregação plaquetária. A COX2 por sua vez, induzida por processos patológicos, é responsável pela produção dos principais prostanóides pró-inflamatórios que

causam o desconforto pós-operatório. Este entendimento levou ao desenvolvimento dos antiinflamatórios seletivos da COX2, na esperança de se obter o efeito terapêutico desejado sem os efeitos gastrointestinais, renais e hematológicos clássicos dos antiinflamatórios não esteroidais. Apesar de uma redução aparente de 50%, estas drogas não se mostraram livres de efeitos colaterais (Benetello et al., 2007, Mehrabi et al., 2007, Morse et al., 2006, Savage, Henry, 2004).

Entre os AINEs o ibuprofeno é o antiinflamatório mais estudado no controle da dor pós-operatória decorrente de exodontia de terceiros molares (Savage, Henry, 2004). Nesta revisão os autores concluem que apesar das variações metodológicas, os estudos comprovam a redução da dor pós-operatória quando o ibuprofeno foi administrado pré-operatoriamente.

Desde o início do século XX, o conceito de analgesia preemptiva, ou seja, a administração de drogas antes do trauma cirúrgico para que coíbam a produção de substâncias algógenas ou bloqueiem o fluxo de informações nociceptivas para o sistema nervoso central, vem sendo estudado como um tratamento capaz de somar seus efeitos periféricos e centrais no sentido de proporcionar aos pacientes um pós-operatório mais confortável.

O conceito de analgesia preemptiva para reduzir a dor pós-operatória foi fundamentado em uma serie de estudos experimentais bem sucedidos realizados em animais que demonstraram plasticidade do sistema nervoso central e sensibilização após nocicepção. A analgesia preemptiva é definida como um tratamento antinociceptivo para prevenir a instalação de alterações centrais que amplificam a dor pós-operatória. Reduzindo o processamento de alterações sensoriais centrais, a analgesia preemptiva é idealizada para consequentemente diminuir a incidência de hiperalgesia pós-cirúrgica. A ênfase da analgesia preemptiva é um fenômeno patofisiológico desejável na prevenção do processamento de alterações sensoriais. Contudo preemptiva pode não significar simplesmente “antes”. Permanece a controvérsia se a intervenção analgésica preemptiva é mais efetiva que a convencional em conseguir controlar a dor pós-operatória (Ong et al., 2005).

De acordo com Grape, Tramer (2007), a analgesia preemptiva tem três objetivos: reduzir a dor aguda após a injúria tecidual; prevenir o estabelecimento de mecanismos de plasticidade neural do sistema nervoso central, responsáveis pelo surgimento da dor referida e dor crônica; e inibir a dor persistente no pós-operatório e o desenvolvimento de dor crônica. Assim sendo, conceitos como sensibilização periférica e sensibilização central, desencadeadas por estímulo nociceptivo periférico, parecem amplamente aceitos. Entende-se por sensibilização periférica, uma diminuição no limiar de dor, conhecida como alodínea, associada a hiperatividade dos estímulos nociceptivos periféricos conhecida como hiperalgesia. A sensibilização central por sua vez, é entendida como um fenômeno de “memória”, decorrente da plasticidade neuronal, que leva a uma resposta mais rápida do sistema nervoso central quando este revive uma estimulação igual ou similar. Em outras palavras estímulos nociceptivos futuros serão percebidos de forma amplificada e com maior duração.

Diante destes conceitos e da possibilidade de um melhor controle pós-operatório da dor através da intervenção preemptiva, fortemente evidenciada em estudos básicos com animais, diversos ensaios clínicos passaram a ser realizados. Segundo Kissin (2002), naquele ano, aproximadamente 100 estudos randomizados e duplo cegos comparando diferentes tratamentos pré e pós-operatórios para demonstração de analgesia preemptiva haviam sido publicados, sendo que boa parte deles não mostrava diferença entre os tratamentos.

No entanto a falta de evidências contundentes nos ensaios clínicos que testaram a analgesia preemptiva e principalmente da relevância clínica dos seus resultados entra em choque com os resultados das pesquisas laboratoriais e observações clínicas, demonstrando que há possibilidade de sensibilização a estímulos nociceptivos desde o nascimento (Taddio et al., 1995). Joshi et al. (2004) ressaltam que a controvérsia relacionada a preemptividade ocorre pela falta de consistência nos ensaios clínicos que não conseguiram ainda o mesmo grau de comparação que os trabalhos básicos.

Gottschalk (2003), salienta que apesar dos avanços na área médica, de uma maneira geral, o controle da dor perioperatória tem sido negligenciada por anestesiistas e cirurgiões. O autor considera que parte do fracasso dos estudos clínicos que tentam demonstrar a preemptividade esteja relacionado à falta de agressividade e ao curto período de cobertura analgésica, uma vez que a dor não está vinculada apenas ao período de reparação tecidual. Refere que aproximadamente 70% dos pacientes que sofreram amputação de extremidades apresentam dor um ano após a cirurgia. O mesmo acontece com 50% dos pacientes que sofreram toracotomia, cirurgia de mama e do baixo ventre. O autor conclui que intervenções modestas e restritas a um curto período do perioperatório não surtirão os resultados desejados mas que isto de forma alguma configura a inexistência ou irrelevância da preemptividade.

Katz (2000), na tentativa de elucidar as contradições entre diferentes estudos, considera que a dor pós-operatória é influenciada por três fatores: dor e estímulos nociceptivos pré-operatórios; estímulos nociceptivos intra- operatórios decorrentes do trauma cirúrgico aos tecidos e; estímulos nociceptivos pós-operatórios decorrentes do processo inflamatório. Assim sendo, cada um destes fatores pode contribuir para a sensibilização periférica e central, podendo portanto ser alvo de abordagens preemptivas. Ocorre, no entanto que a importância relativa de cada um destes fatores no desenvolvimento da dor pós-operatória depende de uma série de fatores, entre eles a natureza do procedimento cirúrgico, sua duração, início da intervenção preemptiva em relação à incisão e o tipo de analgesia pós-operatória. Estas observações clínicas associadas ao entendimento de alguns mecanismos relacionados à plasticidade neural que influenciam na dor pós-operatória sugerem a possibilidade de intervenções preemptivas em diferentes componentes e por diferentes métodos para o controle da dor pós-operatória. Diante destas considerações o autor faz uma análise crítica dos desenhos mais comuns de estudo sobre analgesia preemptiva, questionando a validade de suas interpretações e salientando principalmente a necessidade de um grupo controle isento de

intervenção analgésica pré e pós-operatória, não esclarecendo portanto como fazê-lo dentro de padrões éticos.

As contradições entre os estudos clínicos e principalmente entre estes e os estudos laboratoriais com animais foram discutidas por Grape, Tramer (2007) que apontaram cinco motivos que consideram relevantes:

- modelos experimentais inadequados, considerando que na maioria dos modelos animais o estímulo nociceptivo é muito diferente dos reais procedimentos cirúrgicos; a impossibilidade de comunicação com os animais que empobrece muito a coleta de dados e; a diferença nos mecanismos de sensibilização do sistema nervoso humano e dos animais de experimentação.
- insuficiência das técnicas de analgesia preemptiva , lembrando que não existe uniformidade nos protocolos estudados e provavelmente a maioria deles produza uma proteção relativa do sistema nervoso central aos estímulos nociceptivos. Talvez a analgesia precisasse ser estendida por dias ou semanas no pós-operatório, embora o regime ideal ainda seja incerto.
- aspectos relacionados ao procedimento cirúrgico e anestésico. A variação de intensidade do estímulo cirúrgico de acordo com o procedimento deve influir no grau de sensibilização e consequentemente na eficácia da preemptividade. A questão ética torna impossível avaliar os efeitos isolados da analgesia preemptiva uma vez que não é possível estabelecer um grupo controle privado de recursos analgésicos e portanto totalmente exposto aos estímulos nociceptivos.
- dificuldade de aferição dos resultados. Tendo em vista a questão ética exposta anteriormente, as diferenças entre os grupos pesquisados são pequenas e difíceis de serem mensuradas. Além disso, não são padronizadas nos diversos trabalhos, dificultando comparações.
- a grande subjetividade da dor. Fortemente influenciada por questões individuais como humor, ansiedade, suporte familiar questões culturais entre outros.

Os autores concluem que estudos futuros que pretendam investigar o conceito de analgesia preemptiva devem ser racionalmente desenhados para evitar as fragilidades metodológicas das pesquisas mais antigas, agrupando criteriosamente pacientes e procedimentos, caminhando pela tênue linha que separa de um lado a falta de ética de exposição do grupo controle a dor, a medicação exagerada deste grupo que irá mascarar os efeitos da preemptividade no grupo experimental. Sofisticar a coleta de dados, indo além da simples contagem de analgésicos consumidos e investigando também sutilezas da manifestação dolorosa como sua intensidade durante o repouso e durante a função e limitações funcionais como o trismo que possam demonstrar vantagens na preemptividade. Finalmente, o tamanho das amostras deve ter expressividade e poder estatísticos adequados.

Apesar da relevância clínica que o controle da dor pós-operatória possa apresentar e dos inúmeros trabalhos encontrados na literatura testando a eficácia de diferentes drogas, vias de administração e posologia, Alexander et al. (2000), Mehrabi et al. (2007), após ampla revisão sobre o assunto, lamentam a grande variação e métodos utilizados em cada trabalho. A falta de trabalhos bem delineados, com metodologias baseadas em evidências, que possam ser agrupados e comparados entre si com o objetivo de se estabelecer protocolos confiáveis para a utilização de antiinflamatórios acaba se tornando um desafio inatingível segundo os autores.

Para verificar a eficácia do diclofenaco sódico em cirurgias de terceiros molares inferiores inclusos e impactados, foi realizado um estudo em um grupo composto de 15 (quinze) pacientes que compareceram a Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com necessidade de remoção bilateral dos terceiros molares inferiores. Os pacientes foram o seu próprio controle uma vez que todos foram submetidos a remoção bilateral. Os resultados obtidos demonstraram que nos pacientes cujas cirurgias foram precedidas pela utilização do diclofenaco sódico, a intensidade do edema pós-operatório não foi estatisticamente significativa quando comparado com as medidas normais da face obtidas no pré-operatório. Este fato não foi observado nos pacientes do grupo controle, pois nestes

pacientes o edema tanto no sentido vertical quanto transversal foi estatisticamente significativa quando comparado com a média das medidas normais obtidas no pré-operatório. Com relação à dor, os resultados obtidos também demonstraram que nos pacientes do grupo testado, tanto a frequência quanto a intensidade da dor foi menor nos pacientes desse grupo quando comparado com os pacientes do grupo controle. A quantidade de analgésicos tomados no pós-operatório foi significativamente menor nos pacientes do grupo testado. Tanto os pacientes do grupo controle quanto os pacientes do grupo testado apresentaram diferenças estatisticamente significantes na quantidade de abertura de boca quando foram comparadas as medidas obtidas no pós-operatório, com aquelas obtidas no pré-operatório. Porém nos pacientes do grupo controle, os resultados obtidos demonstraram uma limitação na abertura da boca estatisticamente significativa no sétimo dia pós-operatório, o que não ocorreu com os pacientes do grupo testado. Portanto baseados nestes resultados, a autora recomenda a utilização do diclofenaco de sódio nos pacientes que irá ser submetidos à cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos e impactados (Nobre, 1992).

40 pacientes com os 4 terceiros molares simetricamente impactados participaram de um estudo prospectivo, intraindividual, randomizado, duplo-cego cruzado. Os dentes foram removidos em 2 sessões separadas pelo mesmo por 6 semanas onde se fez o possível para se realizar as cirurgias em tempos semelhantes. A cada sessão foi removido um dente superior e um inferior do mesmo lado. Todos os pacientes receberam uma combinação de metilprednisolona e ibuprofeno antes ou após a cirurgia de acordo com o plano de randomização. Na outra operação um placebo de idêntica aparência foi administrado. A medicação ativa consistia de 32mg de metilprednisolona (Urbason®), em cada caso foi levada a medicação 12h antes e 12h após a cirurgia mais 400mg de ibuprofeno (Tabalon®) que foi dado imediatamente antes do início da cirurgia, 5 e 10h após a primeira tomada. Como medicação de suporte, os pacientes receberam codeína 30mg e somente deveriam fazer uso em caso de dor moderada ou severa. A abertura de boca, as mensurações da face, e os exames de ultrasonografia foram realizados no

1º, 3º e 7º dia pós-operatório para registrar respectivamente o trismo e o grau de edema. A dor foi registrada em uma escala visual analógica 1h após a ingestão do ibuprofeno. O grupo metilprednisolona/ibuprofeno o exame de ultrasonografia revelou uma redução de 56% no edema comparando-se com o grupo placebo, as mensurações na face mostraram uma redução de 58% no edema. Na escala analógica visual a redução na dor foi de 67.7% quando comparado com o grupo placebo. Os autores concluem que a combinação metilprednisolona/ibuprofeno tem uma boa ação analgésica e antiinflamatória. (Schultze-Mosgau et al., 1995).

Jones et al. (1997) ,realizaram estudo para avaliar a eficácia no controle da dor e a farmacocinética do ibuprofeno solúvel 400mg após dose única via oral. Participaram do estudo em 18 pacientes com necessidade de remoção bilateral dos terceiros molares inferiores. Foi realizado estudo duplo-cego onde o paciente foi o seu próprio controle. Durante o estudo era permitido caso fosse necessário uma complementação analgésica com paracetamol 500mg. No pós-operatório imediato os pacientes receberam uma dose de Ibuprofeno solúvel de 400mg. Ou uma dose de placebo. Os resultados mostraram que após um período de investigação de 5 horas os pacientes relataram uma significativa redução da dor quando receberam o ibuprofeno solúvel sendo que somente 5 pacientes fizeram uso de medicação analgésica complementar com paracetamol antes do final das 5 horas entretanto todos os pacientes que fizeram uso de placebo necessitaram de medicação analgésica de suporte com paracetamol. A análise sanguínea revelou que o pico de concentração plasmática de ibuprofeno foi atingido 30 min. após a sua ingestão. Os autores concluem neste estudo que uma dose única de ibuprofeno 400mg. promove uma rápida e significativa redução da dor no período pós-operatório após remoção cirúrgica de terceiros molares

Em estudo de dose única randomizado controlado por placebo e duplo-cego teve como objetivo avaliar a ação analgésica e a relação dose-resposta da administração de Ibuprofeno de 50, 100, 200 e 400mg após cirurgia de remoção de terceiro molar. 304 pacientes compunham a amostra dos quais 258 concluíram todas as etapas do protocolo proposto. Os pacientes foram instruídos a tomar dose

única de placebo ou ibuprofeno de 50, 100, 200 ou 400mg. Quando a dor pós-operatória apresentava intensidade moderada ou severa, acetaminofen 500mg foi utilizado como medicação de suporte. A intensidade da dor, o alívio da dor e qualquer possível efeito adverso foi registrado pelo próprio paciente a cada hora por um período de 6hs após a ingestão da medicação em estudo. Quando a medicação de suporte foi utilizada o horário da ingestão foi registrado. Uma relação positiva na dose resposta analgésica de 50, 100, 200 e 400mg de ibuprofeno foi observada quando avaliada a diferença na intensidade da dor, a diferença no alívio total e parcial da dor no grupo de pacientes que não utilizaram medicação de suporte. Apesar do significativo alívio doloroso observado com a dose de 50mg de ibuprofeno, a dosagem de 400mg ofereceu o máximo alívio doloroso e a duração mais longa do efeito analgésico. Poucos e transitórios efeitos adversos foram reportados por 6,8% dos pacientes, entretanto não foi observada diferença significativa na frequência entre o placebo e os grupos dose de ibuprofeno (Schou et al., 1998).

A eficácia da administração pós operatória da betametasona 9mg no controle da dor e do edema foi investigada por Skjelbred, Lokken^a (1982) e em outro estudo Skjelbred, Lokken^b (1982) investigaram a efetividade da betametasona 9mg no controle da dor e do edema sob regime de administração pré-operatória. Os autores concluíram que em ambos os regimes de administração a betametasona 9mg foi eficaz no controle da dor e do edema pós-operatório

Esen et al. (1999) ,desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos da metilprednisolona no controle da dor, edema e trismo em pacientes submetidos a cirurgia para remoção dos terceiros molares inferiores. Participaram do estudo 20 pacientes com necessidade de remoção bilateral de terceiros molares inferiores simetricamente localizados. Cada paciente recebeu 125mg de metilprednisolona via intravenosa de um dos lados antes da cirurgia em um dos lados e placebo antes da cirurgia do lado oposto. Ultrasonografia e tomografia computadorizada foram realizadas para determinar o grau de edema. O trismo foi avaliado pela mensuração da distancia interincisal máxima e a dor foi avaliada pela quantidade de analgésico utilizado no dia da cirurgia e no primeiro dia pós-

operatório. A função hipotalâmica-pituitária-adrenal foi avaliada pela mensuração basal no plasma dos níveis pré-operatórios e pós-operatórios de cortisol. A análise dos resultados indicou uma significativa redução estatística no edema, no trismo e na dor no grupo que tomou a metilprednisolona. Os níveis plasmáticos de cortisol uma redução não significativa em ambos os grupos. Não foi observada infecção aparente, distúrbios no processo de cicatrização ou outras complicações relacionadas a terapia com corticosteróides.

Em estudo conduzido por Bastos et al. (1999), foram selecionados 16 pacientes (13 mulheres e 3 homens) com indicação de remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores inclusos, em posições similares bilaterais e sem nenhuma manifestação de ordem local ou sistêmica. Foi fornecido ao paciente, aleatoriamente, uma hora antes da cirurgia dexametasona 4mg (grupo1) ou meloxicam® 15mg (grupo2) que se encontravam embaladas e codificadas mantendo a condição de duplo cego. Foi prescrito a todos os pacientes 1 comprimido de paracetamol (Tylenol®750mg) a cada 6 horas, por um período de 24 horas. Mensurações foram realizadas no pré-operatório, 24 e 48 horas após a remoção cirúrgica do terceiro molar a partir de pontos de referencia demarcados na face do paciente que para quantificar a extensão do edema e registrado também o grau de abertura de boca através da distancia interincisal. O intervalo mínimo de tempo entre as cirurgias foi de 20 dias. A partir dos resultados obtidos os autores concluíram que a dexametasona apresentou resultados significativamente melhores do que o meloxicam® para o controle do edema. Com relação a limitação na abertura de boca não foi notada diferença significativa entre os dois grupos de medicamentos.

Foi realizado um estudo randomizado duplo-cego placebo-controlado para comparar o efeito pré-operatório do ibuprofeno 600mg, diclofenaco 100mg, paracetamol 1g com codeína 60mg e placebo (vitamina C 50mg) para alívio da dor pós-operatória em 119 pacientes que foram submetidos a cirurgia para remoção de terceiros molares impactados sob efeito de anestesia geral. Aos pacientes foi administrada uma dose de medicação 1h antes da cirurgia. A dor foi avaliada utilizando uma escala visual analógica e escala de classificação verbal pré-

operatória com 15 e 30min., 1 e 3h pós-operatório. Após os pacientes terem ido para casa eles foram contatados por telefone com 6 e 24h após a cirurgia para saber se eles tiveram alguma reação adversa com o analgésico. Os resultados mostraram não haver diferença significativa no grau de dor pós-operatória entre os 4 grupos, mas o grupo placebo teve um tempo significativo menor antes da primeiro pedido para analgésico pós-operatório do que o grupo com diclofenaco. Analgésicos pré-operatórios nas doses determinadas são eficazes em fornecer imediato controle da dor no pós-operatório após operações em terceiros molares. Existiram, entretanto, alguns efeitos colaterais incluindo náuseas, vômitos, dor de cabeça e desconforto gastrointestinal, porém não tiveram diferenças significantes entre os grupos de analgésicos ativos com respeito a acontecimentos adversos logo após operações ou entre 6 e 24 horas (Joshi et al. ,2004) .

A combinação de tramadol e acetaminofen vem demonstrando boa eficácia em vários modelos para controle da dor clínica. Entretanto, há uma necessidade comparação dos sintomas iniciais de analgesia e outras medidas de eficácia analgésica com essa combinação (Tr/Ac) e outra forte combinação de analgésicos para controle e manutenção de dor aguda. O objetivo desse estudo foi de comparar os sintomas iniciais da analgesia e outras medidas de eficácia analgésica de tramadol/acetaminofen 75/650mg (Tr/Ac)e codeína/acetaminofen/ibuprofeno 20/500/400mg (Co/Ac/Ib) no controle da dor aguda apos cirurgias orais. Essa foi uma pesquisa de dose única, randomizada, em sujeitos saudáveis, que passaram por remoção cirúrgica de 1 ou mais terceiros molares impactados com necessidade de remoção óssea. Quando os pacientes reportaram pelo menos dor moderada após cirurgia (pontuação maior ou igual a 5 em uma escala de 10 pontos), ele foram aleatoriamente separados em 2 grupos de tratamento. O tempo de início da analgesia foi contado usando um cronômetro. O tempo de início dos sintomas de alívio perceptível e significativo de dor foi registrado. Foram registrados também efeitos adversos durante 6 horas após a dosagem. Um total de 128 pacientes participaram do estudo, 64 em cada grupo. Os dois grupos eram similares em termos de severidade da dor e características demográficas (idade média, 23.7 e

23.4 anos nos grupos Tr/Ac e Co/Ac/Ib, respectivamente, média de peso corporal de 58.5 e 60.3 kg). O tempo médio para início de alívio total da dor foi de 56.4 e 57.3 minutos. A diferença entre o alívio da dor e a soma da intensidade da dor eram também similares no período inicial após a dosagem (0-4 horas). Entretanto, entre 4 e 6 horas, Co/Ac/Ib foram associados com diferenças significantes em ambas variáveis comparado com Tr/Ac ($P < 0.05$). Apesar da, avaliação no tempo de 4 horas ser semelhante, a diferença média na intensidade da dor foi significativamente maior com Co/Ac/Ib no período de 5 e 6 horas. A proporção de pacientes que avaliaram com “bom” foi maior com Co/Ac/Ib comparado à Tr/Ac ($P < 0.05$). Este estudo permitiu concluir que neste grupo de pacientes, o início da analgesia e eficácia analgésica do Tr/Ac foi comparável ao de Co/Ac/Ib para dor pós-operatória aguda nessa população (Jung et al., 2004).

Com o objetivo de avaliar a eficiência analgésica do diclofenaco sódico 50mg em comparação com o ibuprofeno 600mg, após extração de terceiro molar inferior, Martínez et al. (2004) elaboraram um protocolo para realizar um estudo clínico prospectivo controlado, randomizado e duplo-cego onde participaram 81 pacientes com necessidade de remoção cirúrgica de um terceiro molar inferior. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em um dos grupos de estudo: 1- grupo controle tratado com ibuprofeno 600mg a cada 8 horas por 4 dias e grupo 2- grupo de estudo tratado com diclofenaco sódico 50mg a cada 8 horas por 4 dias. Todos os pacientes receberam antibioticoterapia com amoxicilina 750mg a cada 8 horas por 4 dias e receberam como medicação de suporte paracetamol/codeína 325/15mg 2 comprimidos quando for necessário. As variáveis analisadas foram a intensidade de dor e necessidade de medicação de suporte durante o período de uma semana, os registros foram realizados uma vez ao dia e na mesma hora. Os resultados foram semelhantes nas primeiras 48 horas pós-operatórias, mas a partir do terceiro dia observou-se uma tendência do grupo diclofenaco apresentar valores de dor superiores, ainda que estatisticamente não apresentou significância. A tendência em apresentar níveis um pouco mais elevados de dor pós-operatória para o grupo do

diclofenaco também foi reforçada pela maior utilização neste grupo da medicação de suporte.

Chalini, Raman (2005), realizaram um estudo prospectivo randomizado duplo-cego comparando a eficiência de AINEs não seletivo (aceclofenaco) com um AINEs seletivo inibidor da COX-2 (eterocoxib) no controle da dor pós-operatória. A eficácia primária foi avaliada com relação ao início e a duração do efeito analgésico e a taxa de diminuição da intensidade de dor através de uma escala visual analógica por um período de 3 dias de investigação. 100 pacientes participaram deste estudo (50 pacientes no grupo aceclofenaco e 50 no grupo eterocoxib). A dose diária de 100mg de aceclofenaco e 60mg de eterocoxib foi administrada em estudo duplo-cego. A eficácia no controle da dor foi relatada em ambos os grupos, não havendo diferença significativa entre eles.

Muitos estudos para se verificar a eficácia da analgesia preemptiva tem sido realizado porem o valor da analgesia preemptiva ainda é controverso. Jung et al. (2005), realizaram estudo para avaliar a eficácia da analgesia preemptiva dos antiinflamatórios não esteroidais para o controle da dor oral após cirurgia de remoção de terceiro molar inferior impactado em três diferentes formas de administração. O estudo foi desenvolvido com 80 pacientes divididos em 3 grupos. Um grupo de 25 pacientes recebia talniflumate 370mg (AINEs) preemptivamente 1h antes da cirurgia, outro grupo composto por 26 pacientes recebia talniflumate 370mg (AINEs) 1h após a cirurgia e o terceiro grupo de 29 pacientes não recebia nenhuma medicação. Os autores concluem não haver diferença estatisticamente significativa no controle da dor pós-operatória entre os grupos com medicação preemptiva e com medicação pós-operatória.

Em outro estudo com o objetivo de testar a efetividade da medicação preemptiva, Chiu, Cheung (2005) compararam a eficiência analgésica do rofecoxib 50mg com ibuprofeno 400mg utilizados como medicação pré-operatória para o controle da dor após remoção de terceiros molares. Este foi um estudo duplo-cego, randomizado em 3 grupos onde os pacientes recebiam 30 a 60 min. antes da cirurgia uma dose única de rofecoxib ou ibuprofeno ou placebo. O acetaminofen

500mg foi utilizado como medicação de suporte nos casos em que os pacientes apresentassem dor moderada ou severa após a cirurgia. Ao total 49 pacientes completaram o estudo e 98 terceiros molares inferiores foram extraídos, 33 com rofecoxib, 33 com ibuprofeno e 32 com placebo. O menor escore de dor nas primeiras 6 horas pós-operatórias foi do rofecoxib com resultados estatisticamente significantes quando comparado com o grupo placebo. O ibuprofeno não apresentou resultados significativamente mais baixos que o grupo placebo no controle da dor pós-operatória. Outro fato observado pelos autores foi que o grupo que utilizou como medicação preemptiva o rofecoxib, necessitou de menor quantidade de medicação de suporte nas primeiras 12 horas pós-operatórias. Portanto neste estudo os autores concluem que o rofecoxib 50mg promove uma um significante melhora na analgesia pós-operatória nas primeiras 6 horas pós-operatórias. Este grupo também apresentou menor necessidade de medicação de suporte nas primeiras 12 horas pós-operatória.

A eficácia analgésica do aceclofenaco administrado preemptivamente no controle da dor após cirurgia de remoção de terceiros molares mandibulares impactados foi comparada com sua efetividade em administração pós-operatória. O aceclofenaco é um antiinflamatório com propriedades similares ao diclofenaco apresentando boa efetividade no controle da dor dental, é rapidamente absorvido pela via oral atingindo pico de concentração plasmática entre 1h e 25min. e 3hs. Para a realização deste estudo foram constituídos dois grupos de 20 pacientes cada. O grupo 1 foi medicado com 2 comprimidos de aceclofenaco 100mg por via oral 1h antes da cirurgia, o grupo 2 foi medicado com 2 comprimidos de aceclofenaco 100mg no período pós-operatório imediato. Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo operador e a mesma técnica cirúrgica foi empregada em todos os pacientes. O anestésico utilizado foi a mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000 A dor foi quantificada através de uma escala analógica visual nos períodos de 2, 4, 6, 12 e 24h após a cirurgia. Os pacientes pertencentes ao grupo que ingeriu o medicamento no período pré-operatório apresentaram na escala de dor, valores ligeiramente inferiores em todos os tempos avaliados. Contudo somente observou-se diferença

estatisticamente significativa no período de 6h após a cirurgia. Os autores concluíram que o aceclofenaco foi mais eficiente no controle da dor quando ingerido antes da cirurgia (Presser-Lima, Fontanella, 2006).

Estudo comparativo foi desenvolvido para investigar a eficácia analgésica pré-operatória do rofecoxib, um inibidor seletivo da COX-2, com o ibuprofeno, em cirurgia para remoção de terceiros molares, utilizando uma metodologia prospectiva randomizada, duplo-cego, placebo controlado. Cinquenta e cinco pacientes saudáveis que foram agendados para remoção cirúrgica de um terceiro molar impactado na mandíbula, enquanto outros pacientes estavam sendo matriculados em uma de duas clínicas dentais governamentais em Fiji. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos para receberem 50mg de rofecoxib ou 400mg de ibuprofeno, ou placebo 1 hora antes da cirurgia. Uma dose de 1000mg de paracetamol foi fornecida ao paciente como medicação de suporte analgésico caso necessário. Os participantes registraram a intensidade da sua dor em uma escala analógica de 10cm de visualização de dor uma hora antes, pouco antes da cirurgia e a cada 30 minutos por 6 horas após a cirurgia. Não houve diferenças analgésicas significativas entre rofecoxib e ibuprofeno em nenhum momento do pós-operatório, o ibuprofeno foi significativamente mais eficaz em reduzir a dor em todo tempo em comparação com o placebo. O rofecoxib forneceu significativo alívio da dor comparada com o placebo, exceto aos 60, 180 e 240 minutos do pós-operatório. O uso de outros medicamentos (fornecidos caso houvesse dor) foi significativamente menor com os grupos de rofecoxib e ibuprofeno em comparação com o grupo do placebo; entretanto, não houve diferença significativa entre os dois grupos terapêuticos. Medicamentos fornecidos em caso de dor foram usados por 50%, 25% e 94% dos pacientes que receberam rofecoxib, ibuprofeno e placebo, respectivamente. Os autores concluíram que o ibuprofeno, um analgésico comum, vendido sem prescrição médica, é tão efetivo quanto rofecoxib para alívio de dor aguda no pós-operatório seguida à cirurgia de terceiro molar quando usado preemptivamente. (Morse et al., 2006).

A dose recomendada para injeção de paracetamol endovenoso (EV) em adultos é de 1g, entretanto, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos sugerem que uma melhor analgesia poderia ser obtida com uma dose inicial de 2g. Um estudo duplo-cego, randomizado placebo controlado foi realizado para demonstrar a eficácia e segurança da administração de paracetamol 2g (EV). Após cirurgia de terceiro molar, pacientes que reportaram dores moderadas e severas receberam uma infusão de 15 minutos de paracetamol 2g (EV), paracetamol 1g (EV) ou placebo. A eficácia e segurança foram avaliados depois de 8 horas. Testes laboratoriais foram realizados antes e depois de 48 horas da administração do medicamento. 297 pacientes (132 paracetamol 2g EV; 132 paracetamol 1g EV e 33 placebo) foram randomizados e completaram o estudo. O alívio da dor referida após 6 horas foi significativamente superior com paracetamol 2g(EV) quando comparado com paracetamol 1g (EV) e placebo ($p<0.0001$) e em ambos os grupos quando comparado com placebo. A superioridade analgésica do paracetamol 2g foi confirmada quando foi analisada a eficácia após o período de 8h. Efeitos adversos foram verificados com a mesma frequência nos 3 grupos de tratamentos. Nenhuma alteração clínica significativa foi observada para sinais vitais ou testes laboratoriais. Os autores concluem que a eficácia analgésica do paracetamol 2g (EV) foi superior à dose recomendada de 1g em termos de magnitude e duração dos efeitos do analgésico para dor pós-operatória seguida de cirurgia de terceiro molar, sem diferença significativa entre grupos em relação à segurança. (Juhl et al., 2006).

Buyukkurt et al. (2006) realizaram um estudo com o propósito de avaliar o efeito da administração intramuscular de prednisolona pura e prednisolona associada ao diclofenaco no controle da dor pós-operatória, trismo e edema após remoção de terceiros molares. Participaram do estudo 55 pacientes divididos em três grupos que foram submetidos a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores. No grupo 1 os pacientes receberam 25mg de prednisolona, no grupo 2 receberam 25mg de prednisolona associada ao diclofenaco e o grupo 3 os pacientes receberam uma solução salina estéril. As drogas foram administradas por via intramuscular imediatamente após a cirurgia. Os resultados mostraram que a

prednisolona associada ao diclofenaco (grupo 2) apresentou melhores resultados no controle da dor pós-operatória. O grupo 2 apresentou também resultados um pouco melhores na abertura de boca e também menor edema pós-operatório.

Em estudo prospectivo, duplo cego e randomizado, Leone et al. (2007) compararam a eficácia analgésica e o controle do edema pós-operatório em pacientes medicados com metilprednisolona 1mg/kg e cetoprofeno 100mg intravenoso. Participaram deste estudo 90 pacientes com necessidade de exodontias múltiplas de terceiros molares que foram submetidos a anestesia geral. A analgesia consistia da administração intravenosa de 1g de paracetamol no início da cirurgia para todos os pacientes, em adição um grupo de pacientes recebeu cetoprofeno 100mg intravenoso e o outro grupo recebeu metilprednisolona 1mg/kg intravenoso. A severidade da dor foi mensurada através de uma escala visual analógica. Os resultados obtidos mostraram uma analgesia transitória levemente melhor com a utilização da metilprednisolona, contudo o papel dos glicocorticóides na redução da dor permanece ainda obscuro e novas pesquisas devem ser desenvolvidas.

Com o objetivo de avaliar a eficácia clínica da administração oral do valdecoxib e do piroxicam na prevenção da dor, trismo e edema após remoção do 3º molar inferior impactado, 25 pacientes foram agendados para remoção bilateral dos 3º molares inferiores em atos cirúrgicos separados.. Valdecoxib 40mg ou piroxicam 20mg foram administrados de maneira randomizada, em estudo duplo cego, cruzado por 4 dias após o ato cirúrgico. Os parâmetros objetivos e subjetivos foram registrados para comparação durante o período pós-operatório e os dois agentes foram efetivos para o alívio da dor pós-operatória (n=19). Observou-se abertura de boca similar durante a remoção da sutura quando comparado com os valores pré-operatórios. Não foi observada diferença significativa em relação à quantidade total. O protocolo de administração foi 40mg de valdecoxib e 20mg de piroxicam 1vez ao dia por 4 dias. Paracetamol 750mg foi prescrito como medicação de suporte a todos os pacientes que foram orientados a registrar data e hora da ingestão e instruídos a não interromper o uso do antiinflamatório mesmo quando fizeram uso da medicação de suporte. Não houve diferença significativa com relação ao edema observado no 2º

e 7º dia pós-operatório quando comparado com o período basal. O valdecoxib foi tão efetivo quanto o piroxicam para o controle da dor, trismo e do edema. (Benetello et al., 2007).

Os corticosteróides são drogas que tem sua efetividade comprovada no controle dos processos inflamatórios e por este motivo são utilizados como base de comparação para outras drogas antiinflamatórias. Moore et al. (2005) realizaram estudo clínico prospectivo duplo-cego randomizado para comparar a eficácia analgésica e na redução do trismo da administração preemptiva de rofecoxib e transoperatória de dexametasona na remoção cirúrgica de terceiros molares. Os participantes do estudo foram distribuídos em 4 grupos:

Grupo 1- placebo via oral pré-operatório e placebo endovenoso transoperatório,

Grupo 2- rofecoxib 50mg via oral pré- operatório e placebo endovenoso transoperatório,

Grupo 3- placebo via oral pré-operatório e dexametasona 10mg endovenoso transoperatório,

Grupo 4- rofecoxib 50mg via oral pré-operatório e dexametasona 10mg endovenoso transoperatório,

A administração das drogas quando realizada de forma preemptiva era feita 30 min. antes do início do procedimento cirúrgico e no transoperatório era feita 10min. após. A dor foi registrada através de uma escala analógica visual. Os autores concluem que a dexametasona quando administrada no transoperatório é uma estratégia efetiva para contra o trismo decorrente de cirurgia de remoção de terceiros molares. A combinação de rofecoxib 50mg e dexametasona 10mg foram muito eficazes no alívio da dor no pós-operatório imediato.

Carriches et al. (2006), compararam a eficácia da metilprednisolona versus o diclofenaco (AINEs) no tratamento da inflamação e do trismo após remoção de terceiros molares inferiores em estudo prospectivo realizado com 73 pacientes que foram divididos em dois grupos randomizados e duplo-cego. Os 36 pacientes do grupo A receberam por via oral diclofenaco sódico (Voltaren® 50mg) a cada 8 horas durante os três primeiros dias após a cirurgia e 37 pacientes do grupo B receberam

por via oral metilprednisolona (Urbason®) em doses de 4mg a cada 8 horas durante três dias. Todos os pacientes receberam tratamento com amoxicilina 750mg a cada 8 horas por 7 dias após a cirurgia. Foi registrado em formulário específico dados epidemiológicos e clínicos pré e pós-operatório com relação a inflamação e trismo. Os resultados deste estudo mostraram que o grupo que utilizou a metilprednisolona apresentou melhor controle da resposta inflamatória, embora não seja uma diferença severa. Ambos os antiinflamatórios tiveram efeitos similares na redução do trismo.

A comparação da eficácia do piroxicam 20mg ingerido isoladamente para controle da dor e do edema pós-operatório com o Rheumazin® que é uma associação de piroxicam 10mg, dexametazona 1mg, citrato de orfenadrina 35mg e 2,5 mg de cyanocobalamin, foi investigada por Barroso et al. (2006). Participaram do estudo 80 pacientes agendados para remoção do terceiro molar incluso em um estudo randomizado e duplo-cego. Todos os pacientes receberam Rheumazin® ou Feldene® 30 min. após o término da cirurgia e foram orientados a tomar 1 comprimido ao dia por 4 dias consecutivos. A dor foi registrada em uma escala visual analógica e quando necessário os pacientes foram orientados a utilizar como medicação de suporte para o controle da dor o paracetamol. O edema facial foi avaliado através de mensurações da face do paciente. Não foi observada diferença estatisticamente significativa no edema entre o Rheumazin® e o Feldene®. Ambas as drogas foram igualmente eficazes no controle da dor, porém o Rheumazin® apresentou menos efeitos adversos do que o Feldene®. Portanto o Rheumazin parece apresentar uma melhor taxa risco/benefício na cirurgia de terceiros molares. Os efeitos colaterais resultantes da administração dos AINEs são uma severa limitação no uso rotineiro destas drogas na prática clínica.

A eficácia do meloxicam um inibidor seletivo da COX-2 no tratamento da dor pós-cirúrgica foi testada em estudo randomizado. Os pacientes submetidos exodontia unilateral de terceiros molares mandibulares foram distribuídos em 3 grupos. Após pré-medicação oral de 10mg de meloxicam no grupo A, ampiroxicam 27mg no grupo B e placebo no grupo C, a cirurgia foi realizada em aproximadamente 30 minutos sob anestesia local com 2% lidocaína. Para alívio da

dor pós-operatória os pacientes foram orientados a tomar por via oral loxoprofen 60mg . A dor pós-operatória foi avaliada no ambulatório no 1 °, 7 ° e 14 ° dia pós-operatório, utilizando uma escala visual analógica(EVA), e também registrado o número de comprimidos loxoprofen consumidos. Os resultados foram comparados entre os 3 grupos e apresentaram significância estatística de $P < 0,05$. A pontuação na EVA no 1º dia pós-operatório (POD) foram significativamente menores no grupo A do que no grupo C. Loxoprofen consumido no dia da cirurgia e no 1º POD foi significativamente menor no grupo A do que no grupo C ($P < 0,01$). O consumo total de analgésico foi significativamente menor nos grupos A e B do que no grupo C ($P < 0,02$). O meloxicam 10mg inibidor da COX-2 utilizado como pré-medicação reduziu a dor pós-operatória em cirurgia oral quando comparado com o grupo controle (Aoki et al., 2006).

A aparente interação entre os mecanismos de ação das drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINEs) e esteroidais sugerem que uma co-terapia possa promover um benefício no alívio da inflamação e da dor com ausência de efeitos colaterais. Fundamentado na premissa acima, Bamgbose et al. (2005) desenvolveu um estudo com 100 pacientes com necessidade de remoção cirúrgica de terceiros molares mandibulares impactados, para investigar a eficácia da co-administração de dexametasona e diclofenaco de potássio na redução da dor, edema e trismo pós-operatório. No grupo 1 os pacientes receberam 8mg de dexametasona via parenteral 30 minutos antes da cirurgia e 4mg 6 horas após a cirurgia. O diclofenaco 50mg foi administrado via oral 30 minutos antes da cirurgia e duas vezes ao dia por 5 dias e no grupo 2 os pacientes receberam somente diclofenaco 50mg 30 minutos antes da cirurgia e duas vezes ao dia por 5 dias. Todos os pacientes foram submetidos a antibioticoterapia com ampicilina 500mg 4 vezes ao dia e metronidazole 400mg 3 vezes ao dia por 5 dias. Os resultados mostraram que a co-administração de dexametasona e diclofenaco apresentou resultados significativamente superiores a administração isolada de diclofenaco no alívio da dor e edema, contudo não apresentou diferença significativa entre si com relação ao trismo.

Em modelo semelhante ao desenvolvido acima os mesmos pesquisadores realizaram um estudo randomizado onde os pacientes foram divididos em 3 grupos. Um grupo foi constituído por pacientes que receberam 8mg de dexametasona intramuscular e 50mg de diclofenaco potássico por via oral. Outro grupo recebeu concomitantemente 8mg de dexametasona e acetaminofen 1000mg por via oral e um terceiro grupo onde os pacientes receberam somente diclofenaco 50mg por via oral. A dexametasona foi administrada 30 minutos antes, 6 e 12 horas após a cirurgia. O diclofenaco era administrado 30 minutos antes e duas vezes ao dia por 5 dias. O acetaminofen era administrado 30 minutos antes e 3 vezes ao dia por 5 dias após a cirurgia. Os pacientes que utilizaram medicação analgésica de suporte foram excluídos do estudo. O estudo comparativo entre os três grupos revelou que a associação dexametasona e diclofenaco foi mais eficiente no controle da dor e edema do que a associação se acetaminofen e do diclofenaco isoladamente. Os resultados sugerem também que, a associação de dexametasona ao diclofenaco e ao acetaminofen aumenta o efeito analgésico e antiinflamatório das duas drogas (Bamgbose et al., 2006).

Em estudo clínico prospectivo multicêntrico envolvendo pacientes com necessidade de remoção dos terceiros molares foi desenvolvido por Tiwana et al. (2005) para verificar a eficácia no uso de corticosteróides na recuperação clínica e melhora na qualidade de vida após cirurgia para remoção dos 4 terceiros molares localizados abaixo do plano oclusal. No grupo 1 os pacientes receberam imediatamente antes da cirurgia via endovenosa uma dose de 8mg de dexametasona (37 pacientes) ou 40mg de metilprednisolona (23 pacientes), tanto o paciente quanto o cirurgião não foram informados do uso de corticosteróides e nenhum paciente recebeu cobertura com antibióticos. No grupo 2, desenvolvido em outro centro, os pacientes não receberam corticosteróide no pré-operatório e não foram medicados com antibióticos. Os dois grupos apresentavam características similares. Os resultados mostraram um atraso na recuperação clínica e um maior número de retorno ao dentista no grupo controle quando comparado com o grupo corticosteróide. No grupo corticosteróide, 6 pacientes (10%) retornaram uma vez

após a cirurgia, no grupo controle 17 pacientes (28%) retornaram uma vez após a cirurgia. Embora não seja estatisticamente significativa, o corticosteróide reduziu o tempo de recuperação para a dor, a melhora na qualidade de vida e o retorno às funções orais em pelo menos 1 dia .

A remoção de terceiros molares impactados causa um considerável edema imediatamente após o ato cirúrgico. O objetivo do estudo desenvolvido por Micó-Llorens et al. (2006) foi avaliar a eficácia da metilprednisolona 40mg administrada pela via intramuscular no controle das complicações pós-operatórias após remoção cirúrgica de terceiros molares impactados. O estudo foi conduzido com 35 pacientes com necessidade de remoção bilateral dos terceiros molares inferiores com graus similares de impacção. O grupo de estudo recebeu 40mg de metilprednisolona via intramuscular e o grupo controle não recebeu medicação. Em cada individuo um molar era randomizado e integrava o grupo de estudo e o outro fazia parte do grupo controle. As remoções eram realizadas com espaçamento de 1 mês. Foi realizada a avaliação da dor pós- operatória. O edema e do trismo também foram mensurados a partir das medidas obtidas no pré-operatório e comparadas com o 2º e 7º dias após a cirurgia. Foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com redução do edema e do trismo no grupo de estudo no 2º dia após a cirurgia. A dor referida também foi menor no grupo de estudo, decorridas 6 h do término da cirurgia.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente a eficiência analgésica e antiinflamatória entre uma droga esteroidal (dexametasona 8mg) e outra não esteroidal (diclofenaco sódico 50mg) administradas no período pré-operatório em pacientes submetidos à remoção de terceiros molares.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, sob parecer n° 76/07 (Anexo A).

4.1 Casuística

Foram incluídos neste estudo pacientes voluntários do curso de especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico da Odontologia (FUNDECTO), conveniada à Faculdade de Odontologia da USP após preenchimento de termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B). Foram selecionados 54 adultos, entre 16 e 65 anos, de ambos os gêneros, classificados no grupo ASA I (sistema de classificação física da Sociedade Americana de Anestesiologia).

4.1.1 critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos:

- 1- Pacientes que apresentavam indicação de exodontia de terceiro molar não erupcionado ou semi- erupcionado.

- 2- História médica negativa, pressão arterial sistólica menor que 140mm Hg, diastólica menor que 90 mm Hg e frequência cardíaca com valores entre 60 a 110bpm.

Foram excluídos:

- 1- Pacientes que consumiram analgésicos num período de até 12 horas anterior a cirurgia ou que consumam regularmente drogas contraindicadas ao uso adjunto com anti-inflamatórios;
- 2- Condições de hipersensibilidade aos fármacos;
- 3- Histórias de sangramentos gastro-intestinal, úlcera péptica, problemas hepáticos e/ou renais severos;
- 4- Desordens cardio-vasculares não controladas,
- 5- Diabetes mellitus, gravidez e lactação.

4.2 Materiais

4.2.1 consumo

- 1- Exame radiográfico: filme periapical, tipo Ektaseep;
- 2- Procedimento cirúrgico: compressa de gaze estéril, fio de sutura (ponta- montada), sugadores e lâminas de bisturi número 15.

- 3- Antissepsia extra e intra-oral: gluconato de clorexidina 0,2% (extra-oral) e 0,12% por 1 minuto (intra-oral).
- 4- Biossegurança: avental descartável estéril, luvas cirúrgicas esterilizadas, gorro, máscara, óculos de proteção e campo cirúrgico estéril.
- 5- Anestesia local: agulhas longas descartáveis calibre 27G (Gengibras), soluções anestésicas de Lidocaína 2% associado a epinefrina 1:100.000 em tubetes de 1,8mL para seringa carpule que permite aspiração.
- 6- Medicamentos antiinflamatórios: diclofenaco sódico 50mg ou dexametasona 8mg ou placebo (cápsulas de amido)
- 7- Medicamento de socorro analgésico: paracetamol 650mg AP em dose única de 1300mg (1 dose = 2 comprimidos).

4.2.2 permanente

Para exame clínico: espelho clínico, explorador duplo, pinça clínica.

Para anestesia local: seringa carpule de aspiração (Health Co, USA)

Para procedimento cirúrgico: pinça cirúrgica, cabo para bisturi, sindesmótomo, caneta de alta rotação, brocas cirúrgicas, elevadores, fórceps, cinzéis, martelo cirúrgico, pinça mosquito, osteótomo, lima para osso, cureta cirúrgica, seringa com agulha hipodérmica, porta agulha, cubeta metálica e afastadores cirúrgicos.

4.3 Métodos

4.3.1 avaliação clínica para seleção dos pacientes

Os pacientes que procuravam o curso de especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico da Odontologia, com indicação de exodontia de terceiros molares foram avaliados conforme critério de avaliação do curso, com anamnese e exames clínicos preliminares para verificar a indicação e a propedêutica cirúrgica (Apêndice A). Destes, foram selecionados, seguindo-se os critérios previamente descritos os quais, foram devidamente orientados sobre a rotina do experimento e sobre a leitura, preenchimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.3.2 metodologia do procedimento cirúrgico

Aleatoriamente, e uma hora antes da cirurgia, todos receberam doses únicas orais de diclofenaco sódico 50mg ou dexametasona 8mg ou placebo, sendo o operador e o paciente isentos de informações a respeito da medicação, ou seja, em desenho duplo cego. As doses únicas dos medicamentos foram acondicionadas em envelopes âmbar, codificados com letras para posterior identificação.

As cirurgias foram realizadas com procedimentos padrões de assepsia extra oral com e uso de técnica anestésica convencional, e técnica cirúrgica padronizada pelo curso de especialização da FUNDECTO.

Os pacientes foram orientados que em situações pós-operatórias de dor intensa ou severa, utilizassem medicação de socorro analgésico com paracetamol 650mg AP em dose única de 1300mg (1 dose = 2 comprimidos), após no mínimo 1 hora do início da cirurgia e quantas vezes fossem necessárias até o alívio da dor (medicamento fornecido ao paciente). Esta rotina foi registrada em ficha clínica pós-operatória fornecida (Apêndice B). Outra orientação pós-operatória importante foi a qual fornecia contato com o cirurgião responsável uma vez que qualquer condição de complicação pós-operatória sugestiva de processo infeccioso fosse identificada. Nestas condições o paciente foi orientado a uma visita clínica para avaliar a necessidade do uso de antibioticoterapia.

4.3.3 metodologia para coleta dos dados

As seguintes variáveis clínicas ou subjetivas foram registradas pelo próprio paciente em formulário desenvolvido para coleta de dados (Apêndice B). Nos períodos pós-operatórios especificados de 1h, 2h, 3h, 6h, 8h, 12h, 24h e 48h para a escala analógica de dor; no 1º, 2º, 4º e 7º dias após a cirurgia para a escala de edema (Apêndice B). Outras variáveis como, presença local de infecção (3º e 7º dia), tempo cirúrgico, necessidade de uso de analgésico de socorro, quantidade de tubetes anestésicos utilizados, classificação de Gregory, necessidade de osteotomia e odontosseção foram também devidamente registradas.

Ao final do sétimo dia foi realizado consulta clínica para coleta de dados e remoção de sutura. Os dados coletados foram tabulados (Apêndice C) e submetidos a análise estatística.

4.4 Análise dos dados

A análise estatística foi conduzida considerando-se gênero e idade do paciente, escala visual de dor, necessidade de medicação de socorro, presença de edema, quantidade de tubetes anestésicos, classificação de Gregory, osteotomia e odontosseção e tempo operatório. Foi feito teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) tanto para os escores de dor quanto de edema. Para ambos, o valor de p encontrado foi <0.01 , ou seja, os escores não apresentam distribuição normal, por isso o teste escolhido foi o teste não paramétrico de análise de variância a um fator de Kruskal-Wallis.

5 RESULTADOS

Tabela 5.1 - Descrição da amostra:

Medicamento	n	Masculino	Feminino	Idade média (D.P.)
Dexametasona	20	6	14	
Placebo	14	4	10	
Diclofenaco	20	9	11	
Total	54	19	35	

n: numero de sujeitos

Foi realizado teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov) tanto para os escores de dor quanto de edema. Para ambos, o valor de p encontrado foi <0.01 , ou seja, os escores não apresentam distribuição normal, por isso o teste escolhido foi o teste não paramétrico de análise de variância a um fator de Kruskal-Wallis.

Tabela 5.2- Média dos escores de dor para cada medicamento usado durante o período total de tempo avaliado:

Medicamento	Média	Desvio padrão
Dexametasona	1.7875	2.2968
Placebo	3.0268	2.8171
Diclofenaco	2.6250	2.6080

Figura 5.1- Média dos escores de dor para cada medicamento administrado durante o período total de tempo avaliada ($p(KW)=0.0003$).
[diferença estatística significativa]

Então foram feitas as comparações múltiplas através do método de Dunn, e houve diferença estatística significativa entre a média do escore de dor da dexametasona e do placebo ($p<0.05$) e da dexametasona e do diclofenaco ($p<0.05$).

Tabela 5.3- Média e desvio-padrão das doses de medicação suporte utilizada em cada grupo de medicamento durante o período total avaliado

Medicamento	Média	D.P.
Dexametasona	2.1500	3.4985
Placebo	3.0000	4.0762

Diclofenaco	1.8947	2.7668
-------------	--------	--------

Figura 5.2- Média e desvio-padrão das doses de medicação suporte para cada medicamento usado durante o período total avaliado (p(KW)=0.6005).
[diferença estatística não significativa]

Tabela 5.4- Média e desvio padrão dos escores de dor para cada hora avaliada, segundo o medicamento usado

Medicamento	1h	2h	3h	6h	8h	12h	24h	48h
<i>Dexametasona</i>	1.7000	2.3000	2.2500	1.8500	1.8000	1.5500	1.5500	1.3000
	(2.7164)	(2.6378)	(2.5314)	(2.4121)	(2.3753)	(2.1879)	(2.0384)	(1.4546)
Placebo	2.4286	4.0000	4.5714	3.6429	3.0714	2.4286	2.2857	1.7857
	(2.4718)	(3.0382)	(3.5456)	(3.0786)	(2.6447)	(2.2089)	(2.4315)	(2.3592)

Diclofenaco	2.3000	3.1500	3.2000	2.6000	2.4000	2.9500	2.3500	2.0500
	(2.6577)	(2.5397)	(2.5464)	(2.4366)	(2.5629)	(3.0345)	(2.5603)	(2.7043)
Todos	2.1111	3.0556	3.2037	2.5926	2.3519	2.2963	2.0370	1.7037
	(2.6038)	(2.7432)	(2.9228)	(2.6530)	(2.5190)	(2.5671)	(2.3308)	(2.2032)

Comparação entre as médias dos escores de intensidade de dor nos tempos pós-operatórios avaliados para cada medicamento administrado:

Figura 5.3- Médias dos escores de dor para dexametasona em cada hora pós-operatória avaliada ($p(KW) = 0.9196$).
[diferença estatística não significativa]

Figura 5.4- Médias dos escores de dor para placebo em cada hora pós-operatória avaliada ($p=0.2393$). [diferença estatística não significativa]

Figura 5.5- Médias dos escores de dor para diclofenaco em cada hora pós-operatória avaliada ($p(KW) = 0.6542$). [diferença estatística não significativa]

Entre os medicamentos estudados em cada hora avaliada:

Figura 5.6- Médias dos escores de dor após 1h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.3864$). [diferença estatística não significativa]

Figura 5.7- Médias dos escores de dor após 2h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.2008$). [diferença estatística não significativa]

Figura 5.8 - Médias dos escores de dor após 3h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.1337$). [diferença estatística não significativa]

Figura 5.9 - Médias dos escores de dor após 6h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.1684$). [diferença estatística não significativa]

Figura 5.10- Médias dos escores de dor após 8h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.3421$). [diferença estatística não significativa]

Figura 5.11- Médias dos escores de dor após 12h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.1992$). [diferença estatística não significativa]

Figura 5.12- Médias dos escores de dor após 24h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.6182$). [diferença estatística não significativa]

Figura 5.13- Médias dos escores de dor após 48h dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW) = 0.9144$). [diferença estatística não significativa]

Tabela 5.5 - Média dos escores de edema para cada medicamento pré- operatório usado durante o período total avaliado:

Medicamento	Média	Desvio padrão
Dexametasona	0.6750	0.7593
Placebo	1.0893	0.9000
Diclofenaco	0.7500	0.6656

Figura 5.14- Média dos escores de edema para cada medicamento usado durante o período total avaliado ($p(KW) = 0.0202$)

Houve diferença estatística significativa entre as médias dos escores de edema para cada medicamento pré-operatório usado. Então foram feitas as comparações múltiplas através do método de Dunn, e houve diferença estatística significativa entre a média do escore de edema da dexametasona e do placebo ($p < 0.05$).

Tabela 5.6 - Média e desvio padrão dos escores de edema para cada dia avaliado, segundo o medicamento pré-operatório usado:

Medicamento	1 dia	2 dias	4 dias	7 dias
Dexametasona	0.8500 (0.7452)	0.9500 (0.7592)	0.7500 (0.8507)	0.1500 (0.3663)
Placebo	1.5000 (0.8549)	1.4286 (0.9376)	1.0714 (0.8287)	0.3571 (0.4972)
Diclofenaco	0.9000 (0.5525)	1.2000 (0.6959)	0.7000 (0.5712)	0.2000 (0.4104)

Todos	1.0370	1.1667	0.8148	0.2222
	(0.7514)	(0.7950)	(0.7542)	(0.4196)

Comparação das médias dos escores de edema:

Entre os dias de cada medicamento:

Figura 5.15- Média dos escores de edema para dexametasona em cada dia pós-operatório avaliado ($p(KW) = 0.0041$). [diferença estatística significativa] Comparações múltiplas (método de Dunn): entre 1 dia e 7 dias ($p < 0.05$) e 2 dias e 7 dias ($p < 0.05$)

Figura 5.16- Média dos escores de edema para placebo em cada dia pós-operatório avaliado ($p(KW) = 0.0023$). [diferença estatística significativa] Comparações múltiplas (método de Dunn): entre 1 dia e 7 dias ($p < 0.05$) e 2 dias e 7 dias ($p < 0.05$)

Figura 5.17- Média dos escores de edema para diclofenaco em cada dia pós-operatório avaliado ($p(KW) < 0.0001$). [diferença estatística significativa] Comparações múltiplas (método de Dunn): entre 1 dia e 7 dias ($p < 0.05$) e 2 dias e 7 dias ($p < 0.05$)

Entre os medicamentos em cada dia avaliado:

Figura 5.18- Média dos escores de edema após 1 dia dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW)=0.0376$). [diferença estatística significativa]
Comparações múltiplas (método de Dunn): não conseguiu identificar entre quais grupos havia a diferença.

Figura 5.19- Média dos escores de edema após 2 dias dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW)=0.2312$). [diferença estatística não significativa]

Figura 5. 20- Média dos escores de edema após 4 dias dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW)=0.3648$). [diferença estatística não significativa]

Figura5.21- Média dos escores de edema após 7 dias dos medicamentos pré-operatórios usados ($p(KW)=0.5772$). [diferença estatística não significativa]

6 DISCUSSÃO

A dor e o edema são resultantes de uma resposta fisiológica de nosso organismo frente a uma injúria tecidual sendo bem conhecidos atualmente os mecanismos fisiopatológicos que envolvem não somente a ativação dos nociceptores periféricos e os mecanismos de transmissão neuronal como também aspectos biopsicossociais que envolvem a dor.

Sempre que há injúria tecidual ocorrem fenômenos fisiológicos regionais que desencadeiam uma série de outras alterações de ordem geral que visam manter a integridade orgânica do indivíduo.

É bom lembrar que a injúria tecidual aguda associada ao trauma causado por procedimentos cirúrgicos não somente ativam os nociceptores periféricos como também apresentam um significativo efeito no sistema nervoso central.

Frente a uma agressão tecidual que pode ser física, química, biológica ou imunológica destacam-se os mastócitos, porém outros tipos de células como as macrofágicas e as polimorfonucleares, tem assumido papel importante no processo álgico e flogístico. A primeira etapa deste importante processo parece ser a ativação de uma enzima dos fosfolípides da membrana celular que desencadeia uma série de reações simultâneas estimulando a liberação de substâncias pré-formadas como a histamina, a serotonina, a calicreína, entre outras, armazenadas no interior dos mastócitos e que se comportam como mediadores primários da inflamação. Este mecanismo determina a formação de fosfatidilcolina, substrato do qual é liberado o ácido araquidônico que representa a fonte de formação de substâncias de natureza lipídica como os leucotrienos e prostaglandinas que representam os mediadores secundários da inflamação.

As prostaglandinas tem ação importante na sensibilização dos nociceptores periféricos contribuindo portanto no desenvolvimento da hiperalgesia primária e subsequentemente da hiperalgesia secundária.

A injúria tecidual leva a uma rápida síntese de prostaglandinas (Benetello et al., 2007, Morse et al., 2006, Savage, Henry, 2004), que atingem níveis de concentração significantes 1 hora após o trauma. Esta constatação é importante uma vez que a medicação preemptiva pode reduzir a formação de prostaglandina interferindo de forma positiva no controle da dor e do edema pós-operatório.

O mecanismo de ação dos analgésicos e antiinflamatórios parece estar bem esclarecido. Tanto os esteroidais quanto os não esteroidais atuam na inibição da mesma cadeia de reações que degradam os fosfolípidos da membrana celular lesionada, responsáveis pela resposta álgica e inflamatória (Benetello et al., 2007, Mehrabi et al., 2007, Morse et al., 2006, Savage, Henry, 2004).

A partir do conhecimento do mecanismo pelo qual são geradas as respostas álgicas e inflamatórias, aliado ao conhecimento do mecanismo de ação dos analgésicos e antiinflamatórios, muitos estudos foram conduzidos para se avaliar a efetividade destas drogas (Barroso et al., 2006, Benetello et al., 2007, Buyukkurt et al., 2006, Carriches et al 2006, Chiu et al., 2005, Jones, 1997, Joshi et al., 2004,

Schou et al., 1998, Jung et al., 2005, Leone et al., 2007, Martínez et al., 2004, Moore et al., 2005, Presser-Lima, Fontanella, 2006).

Como a dor e a inflamação são frutos da liberação de mediadores químicos produzidos após o trauma tecidual, seria lógico deduzir que a administração previa de medicação contribuiria para uma menor concentração tecidual destes mediadores, uma vez que a presença da droga na corrente sanguínea, inibiria sua produção inicial, conseqüentemente quanto menor a concentração destes mediadores no tecido, menor a resposta algica e inflamatória. Em função deste fato a preemptividade passou a ser bastante discutida (Chiu et al., 2005, Gottschalk, 2003, Joshi et al., 2004, Jung et al., 2005, Kissin, 2005, Ong et al., 2005, Grape, Tramer, 2007). Porém os resultados das pesquisas são controversos, algumas comprovaram a efetividade da medicação preemptiva (Chiu et al., 2005, Joshi et al., 2004, Presser-Lima, Fontanella, 2006), outras não (Jung et al., 2005).

Alguns pesquisadores buscaram uma explicação para resultados discordantes (Gottschalk, 2003, Grape, Tramer, 2007, Katz, 2000, Kissin, 2002). Segundo eles a falta de rigor metodológico talvez seja o motivo de tal constatação.

Em nosso estudo procuramos comparar a efetividade analgésica e antiinflamatória entre uma droga esteróide (dexametasona 8mg) e outra não esteróide (diclofenaco sódico 50mg), administradas preemptivamente para avaliarmos a efetividade deste regime de administração, uma vez que o regime de administração convencional tem sido bastante discutido na literatura.

Nossa amostra foi constituída por 54 indivíduos sendo 19 do gênero masculino e 35 do gênero feminino (tabela 5.1)

Na tabela 5.2 temos registrado a média dos escores de dor para cada medicamento utilizado durante o período total de tempo avaliado. Observamos que o grupo tratado com a dexametasona obteve a media mais baixa na escala analógica de dor (1.7875), seguido pelo grupo tratado com diclofenaco (2.6250) e o grupo placebo que obteve a media mais elevada entre os três (3.0268). Estas diferenças nas medias são estatisticamente significantes quando comparamos a dexametasona e o placebo ($p < 0.05$) assim como também entre a dexametasona e o diclofenaco

($p < 0.05$) (figura 5.1). Estes resultados mostram que neste estudo a dexametasona foi mais eficiente no controle da dor ao longo do tempo estudado. Quando analisamos comparativamente a quantidade de medicação de suporte (paracetamol) consumida pelos grupos em estudo, observamos que o grupo placebo utilizou uma quantidade maior do que os outros dois. Este comportamento observado no grupo placebo, evidencia que tanto a dexametasona como o diclofenaco apresentaram efeito analgésico quando administrados preemptivamente.

Com relação a intensidade de dor pós-operatória, nossos resultados são concordes com os obtidos por o Leone et al. (2007) que em modelo experimental semelhante ao desenvolvido em nosso estudo, comparou a efetividade analgésica e antiinflamatória entre a metilprednisolona (esteróide) e o cetoprofeno (AINEs) em pacientes submetidos a remoção de terceiros molares. Assim como nós, os resultados obtidos por Leone et al. (2007) também mostraram uma eficiência analgésica superior para a droga esteroidal quando comparada com a não esteroidal. Tal constatação talvez possa ser justificada em função das drogas esteroidais exercerem um controle mais efetivo sobre o edema, fato também observado em nosso estudo, favorecendo portanto um maior conforto pós-operatório que eventualmente possa ter sido interpretado pelo paciente como menor intensidade de dor. Contudo novos estudos devem ser conduzidos, pois o papel dos esteróides na redução da dor ainda permanece obscuro.

Com relação a utilização de medicação suporte observamos que o grupo placebo consumiu ao longo de todo o tempo estudado uma quantidade maior de paracetamol do que os outros dois grupos (tabela 5.3). Contudo a comparação entre o grupo dexametasona e o grupo diclofenaco, mostrou um comportamento bastante similar, com valores ligeiramente superiores para o grupo da dexametasona. Embora a análise estatística não tenha demonstrado diferença significativa entre os grupos em estudo (figura 5.2), o maior consumo de medicação suporte pelo grupo placebo indica que níveis mais elevados de dor foram atingidos neste grupo, confirmando portanto os dados da tabela 5.2 e da figura 5.1.

A análise do comportamento da dor pós-operatória para os três grupos em estudo nos diversos tempos estudados (tabela 5.4) mostrou que as médias mais elevadas dos escores de dor foram registradas no tempo de 3hs após o término da cirurgia no grupo placebo e no grupo diclofenaco. O grupo dexametasona apresentou a média máxima de dor na 2ª hora após o término da cirurgia, porem com valores muito próximos aos atingidos na 3ª hora. Observamos que os 3 grupos apresentaram uma evolução longitudinal semelhante no comportamento da dor pós-operatória ao longo do tempo estudado (figuras 5.3, 5.4 e 5.5). Contudo o grupo placebo apresentou valores significativamente mais elevados do que a dexametasona e o diclofenaco.

A análise do comportamento da intensidade de dor ao longo dos tempos estudados, nos mostrou que na 1ª hora após a cirurgia os níveis de dor registrados nos três grupos foi bastante semelhante (figura 5.6), tal fato pode ser justificado em função de que os pacientes provavelmente ainda estivessem sob efeito anestésico naquele momento. O pico algico em nosso estudo foi atingido na 2ª ou 3ª hora após o término da cirurgia (figura 5.7 e 5.8). Dois fatores devem ser considerados para se justificar tal comportamento: 1- a dissipação do efeito anestésico que ocorre neste período; 2- uma maior sensibilidade nociceptiva em função da proximidade de tempo com o trauma cirúrgico que leva a uma maior concentração de mediadores químicos responsáveis pela sensibilização nervosa na região. O comportamento na evolução da dor pós-operatória ao longo do tempo observado em nosso estudo mostrou-se similar aos obtidos por Chiu, Cheung (2005), Jung et al. (2004). Contudo Benetello et al.(2007) relataram um pico algico em torno da 5ª hora após a cirurgia. Tal fato talvez possa ser justificado em função do anestésico utilizado para bloqueio nervoso. A lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, utilizada em nosso estudo e a mepivacaína tem um tempo médio de ação inferior a articaína utilizada por Benetello et al.(2007), em seu estudo e portanto o prolongamento do efeito anestésico é um

fator determinante para que haja um deslocamento do pico algico observado em seu estudo.

Na tabela 5.5 temos representado a média dos escores de edema para cada medicamento pré-operatório usado durante o período total avaliado. Podemos observar que a dexametasona apresentou melhores resultados (0.6750) do que o diclofenaco (0.7500) no controle do edema pós-operatório. A análise dos dados demonstrou que existe diferença estatisticamente significativa entre a média do escore de edema entre a dexametasona e o placebo, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre a dexametasona e o diclofenaco (figura 5.14). Nossos resultados confirmam os estudos de Bastos et al. (1999), Esen et al. (1999), Carriches et al.(2006), que também obtiveram um controle do edema pós-operatório mais efetivo com o emprego de corticosteróides.

Quando realizamos uma analise comparativa entre as drogas estudadas em cada intervalo de tempo determinados, observamos que a dexametasona apresentou também melhor eficiência no controle do edema pós-operatório em todos os tempos estudados (tabela 5.6).

O grupo tratado com dexametasona e o tratado com diclofenaco apresentaram um comportamento similar no controle do edema ao longo do período de tempo estudado (figuras 5.15 e 5.17), contudo os escores foram inferiores no 1º, 2º e 7º dia pós-operatório para o grupo tratado com dexametasona. Embora o diclofenaco tenha apresentado no 4º dia melhor resultado, os valores comparativos entre os dois grupos ao longo do período todo são bem semelhantes (tabela 5.5). O grupo placebo além de obter escores mais elevados em todos os tempos analisados quando comparado com os outros dois grupos, observamos que o edema apresentou maior intensidade no 1º dia pós-operatório (figura 5.18), diferentemente dos outros dois grupos onde os escores mais elevados foram atingidos no 2º dia pós-operatório (figura 5.19). Acreditamos que este

comportamento distinto observado entre o grupo placebo e os dois grupos tratados com antiinflamatório tenha ocorrido em função da ação dos medicamentos no controle da resposta inflamatória primária.

Os modelos experimentais desenvolvidos por Moore et al. (2005), Bangbose et al. (2005), Bangbose et al. (2006), Buyukkurt et al. (2006), apresentavam algumas diferenças com relação ao modelo empregado em nosso estudo, principalmente no que diz respeito às drogas administradas. Estes autores utilizaram associações de esteróides e não esteróides e compararam sua efetividade com as drogas administradas isoladamente, diferentemente do modelo empregado em nosso estudo onde comparamos a efetividade analgésica e antiinflamatória entre uma droga esteróide e outra não esteróide administradas isoladamente. Contudo os resultados apresentados por eles demonstram que as associações foram mais eficazes no controle da dor e do edema. Embora tenham relatado uma maior efetividade com as associações, as diferenças estatísticas não foram muito significativas.

7 CONCLUSÕES

A administração pré-operatória de dexametasona 8mg por via oral demonstrou efetividade no controle da dor e do edema pós-operatório

A administração pré-operatória de diclofenaco sódico 50mg por via oral demonstrou efetividade no controle da dor e do edema pós-operatório

A dexametasona 8mg demonstrou maior eficiência no controle da dor e do edema do que o diclofenaco sódico 50mg

O grupo que utilizou a dexametasona apresentou menor media de dor ao longo do tempo estudado. A análise estatística revelou significância entre os grupos dexametasona e placebo ($p<0.05$) e dexametasona e diclofenaco sódico ($p<0.05$)

Observamos diferença estatística significativa na média do escore de edema entre o grupo medicado com dexametasona e o grupo placebo ($p<0.05$).

REFERÊNCIAS¹

Alexander RE, Thronson RR, Tex D, Tex G. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;90 (4)406-15.

Aoki T, Yamaguchi H, Naito H, Shiiki K, Izawak K, Ota Y et al. Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam reduced postoperative pain in patients after oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* . 2006 Jul;35(7):613-7.

Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head&Face Medicine*. 2005;1(11):1-6.

Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Prospective, randomized, open-label, pilot clinical trial comparing the effects of dexamethasone coadministered with diclofenac potassium or acetaminophen and diclofenac potassium monotherapy after third-molar extraction in adults. *Current Therapeutic Research* 2006;67(4):229-40.

Barroso AB, Lima V, Guzzo GC, Moraes RA, Vasconcellos MC, Bezerra MM et al. Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphenadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006;39:1241-7.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

Bastos EG, Andrade ED, Mazzonetto R. Estudo clínico comparativo entre duas drogas de ação antiinflamatória (dexametasona e meloxicam) no controle do edema e trismo após exodontia de terceiros molares inclusos. *Rev Pós Grad*, 1999;6(4):361-7.

Benetello V, Sakamoto FC, Giglio FPM, Sakai VT, Calvo AM, Modena KCS 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. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2007;40:1133-40.

Buyukkurt MC, Gungormus M, Kaya O. The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus and swelling after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1761-6.

Carriches CL, González JMM, Rodríguez MD. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2006;11: E440-5.

Chalini S, Raman U. Comparative efficacy of aceclofenac and etoricoxib in post extraction pain control: randomized control trial. *Indian J Dent Res* 2005 Apr-Jun;16(2):47-50.

Chiu WK, Cheung LK. Efficacy of preoperative oral rofecoxib in pain control for third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(66):E47-53.

Esen E, Tasar F, Akhan O. Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:1201-6.

Gottschalk A. Update on preemptive analgesia. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2003;7(3):116-21.

Grape S, Tramer MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2007;21(1):51-63.

Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Farronato D, Santoro F. Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort

after third molar surgery: A prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:2218-26.

Hargreaves KM, Swift JG, Roszkowski MT, Bowles W, Garry MG, Jackson DL. Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1994;78:503-10.

Jones K, Seymour RA, Hawkesford JE. Are the pharmacokinetics of ibuprofen important determinants for the drug's efficacy in postoperative pain after third molar surgery? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1997;35:173-6.

Joshi A, Parara E, Macfarlane T. A double-blind randomised controlled clinical trial of the effect of preoperative ibuprofen, diclofenac, paracetamol with codeine and a placebo tablets for relief of postoperative pain after removal of impacted third molar. *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2004;42: 299-306.

Juhl G, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2g starting dose following third molar surgery. *European Journal of Pain* 2006;10:371-7.

Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW. Onset of Analgesia Efficacy of Tramadol/Acetaminophen and Codeine/Acetaminophen/Ibuprofen in Acute Postoperative Pain: A Single-Center, Single-Dose, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group Study in a Dental Surgery Pain Model. *Clinical Therapeutics* 2004;26(7):1037-45.

Jung Y, Kim MK, Um YI, Park HS, Lee EW, Kang JW. The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: Comparison on effect of preemptive analgesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005 Nov;100(5):559-63.

Katz J. Preemptive analgesia: Where do we go from here? *The Journal of Pain* 2000;1(2):89-92.

Kissin I. Study design to demonstrate clinical value of preemptive analgesia: Is the commonly used approach valid? *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2002;27: 242-4.

Kissin I. Preemptive Analgesia at the Crossroad. *Anesth Analg*. 2005;100:754-6.

Leone M, Richard O, Antonini F, Rousseau S, Chabaane W, Guyot L, et al. Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(1):E7-E9.

Martínez VE, García JP, Castellón EV, Aytés LB, Gay-Escoda C. Analgesic efficacy of diclofenac sodium versus ibuprofen following surgical extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2004;9:444-53.

Mehrabi M, Allen JM, Roser SM. Therapeutic agents in perioperative third molar surgical procedures. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*. 2007;19:69-84.

Micó-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Domínguez J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006;62:693-8.

Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 2005;99(2):E1-7.

Morse Z, Tump A, Kevelham E. Ibuprofen as a preemptive analgesic is as effective as rofecoxib for mandibular third molar surgery. *Odontology* 2006;94:59-63.

Nobre SMV. Avaliação Clínica do Diclofenaco de sódio na redução do edema, dor e trismo após cirurgia dos terceiros molares inclusos e impactados. [Dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal; 1992.

Ong CK-S, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ The efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-73.

Presser Lima V, Fontanella V. Analgesic efficacy os aceclofenac after surgical extraction of impacted lower third molars. *Int J Maxillofac Surg* 2006;35: 518-21.

Savage MG, Henry MA. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: Review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 Aug;98(2):146-52.

Schou S, Nielsen H, Nattestad A, Hillerup S, Ritzau M, Branebjerg PE, et al. Analgesic Dose-Response Relationship of Ibuprofen 50,100, 200, and 400 mg after Surgical Removal of Third Molars: A Single-Dose, Randomized, Placebo-Controlled, and Double-Blind Study of 304 patients. *J Clin Pharmacol* , 1998;38:447-54.

Schultze-Mosgau S, Schmezeisen R, Frölich JC, Schmele H. Use of ibuprofen and Methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:2-7.

Skjelbred P, Lokken P. Reduction of pain and swelling by a corticosteroid injected 3 hours after surgery. *Eur J Pharmacol* 1982;23:141-6.

Skjelpred P, Lokken P. Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. *Eur J Pharmacol* 1982;21:391-6.

Spies TD, Dreizan S, Stone R, García-López G, López-Toca R, Reboredo A. A clinical appraisal of ACTH and cortisone as therapeutic agents in dental medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1952;5:25-40.

Taddio A , Goldbach M, Jpp M, Stevens B, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet* 1995;345: 291-2.

Tiwana OS, Foy SP, Shugars DA, Marciani RD, Conrad SM, Phillips C, et al. The Impact of Intravenous Corticosteroids with Third Molar Surgery in Patients at High Risk for Delayed Health-Related Quality of Life and Clinical Recovery. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:55-62.

ANEXO A

CEP

ANEXO B

Parecer de aprovação do Comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo:

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do paciente :

As informações contidas nesta ficha foram fornecidas pela graduanda Talita Girio Carnaval e seu orientador Prof. Dr. Carlos Alberto Adde, com a finalidade de firmar acordo por escrito mediante o qual, o voluntário da pesquisa autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1- Título do trabalho experimental – Comparação da ação analgésica pós-operatória com dose única pré-operatória de diclofenaco sódico, ibuprofeno e dexametasona em exodontias de terceiros molares.

2 - Objetivos – Comparar a ação analgésica pós-operatória com dose única pré-operatória de diclofenaco sódico, ibuprofeno e dexametasona em exodontias de terceiros molares.

3 - Justificativa – As exodontias de terceiros molares são modelos bem aceitos na literatura para estudo da eficácia analgésica (Cooper et al., 1976). No início do século XX, Crile introduziu o conceito de analgesia pré-operatória, isto é, um tratamento antinociceptivo que previne o estabelecimento das alterações centrais ocasionadas pela sensibilização aferente, ou seja, as injúrias cirúrgicas.(Jung et al., 2005). Desde então, diversos estudos buscam avaliar a importância de diversos antiinflamatórios pré-operatórios para o controle da dor.

4- Procedimentos da fase experimental - O estudo será realizado com 150 pacientes do curso de especialização em cirurgia e traumatologia bucomaxilo faciais da Fundação Para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico da Odontologia (FUNDECTO), conveniada à Faculdade de Odontologia da USP. Serão selecionados adultos, entre 16 e 65 anos, de ambos os sexos, classificados no grupo (ASA I e ASA II) pela Sociedade Americana de Anestesiologia .

Pertencerão ao estudo pacientes com terceiro molar não erupcionado e semi- erupcionado com exodontia indicada. Serão excluídos pacientes que consumiram analgésicos num período de até 12 horas anterior a cirurgia ou que consumam regularmente drogas contra-indicadas ao uso adjunto com antiinflamatórios. Condições de hipersensibilidade aos fármacos, histórias de sangramentos gastro-intestinal, úlcera péptica, problemas hepáticos e/ou renais severos, desordens cardiovasculares não controladas, diabetes melitus, gravidez e lactação também são fatores de exclusão

As cirurgias seguirão procedimentos padrões de assepsia extra ora com clorexidina 0,2%; antisepsia intra oral com clorexidina 0,12% por 1 minuto e uso de técnica anestésica convencional com mepivacaína ou lidocaína.

Aleatoriamente, uma hora antes da cirurgia, todos receberão doses orais de diclofenaco sódico 50 mg ou ibuprofeno 400mg ou dexametasona 4mg ou dexametasona 8mg ou placebo, sendo o operador e o paciente isentos de informações a respeito da medicação. O momento escolhido para a medicação justifica-se pelo pico de eficácia analgésica encontrar-se entre 1 e 3 horas após a ingestão.

Em situações pós-operatórias de dor intensa ou severa, será administrado paracetamol 750mg AP como medicação de socorro, após no mínimo 1 hora do início da cirurgia. O uso de analgésico pós-operatório será analisado e computado. Todos pacientes terão este medicamento à disposição

A Escala Analógica Visual de Dor (0 - 10) será utilizada pelos pacientes para a identificação da intensidade de dor 30 min antes da cirurgia, 1h, 2h, 3h, 4h e 48h após.

5- Desconforto ou riscos -Após uma explicação detalhada dos meus resultados na área buco-dental e maxilar me foi esclarecido a extensão e a evolução, os riscos gerais e particulares do tratamento planejado, envolvendo edema (inchaço), dor, hematoma, trismos (limitação da abertura de boca) e parestesia (perda de sensibilidade local temporária). Além disso, também me foi esclarecido os objetivos pretendidos com isso, expondo-se as possíveis consequências e complicações dos procedimentos clínicos de uma forma clara através do prontuário cirúrgico anexo, o qual constará como documentação para efeitos legais.

Não depende apenas do cirurgião e de seus auxiliares, 100% do êxito planejado para este tratamento, mas que farão todo possível para alcançá-lo, e havendo ponderado as alternativas do tratamento eu me decidi pela cirurgia prevista.

Eu confirmo que tive tempo suficiente de fazer todas as perguntas que me interessam, assim como de tomar a minha resolução sobre o consentimento para a cirurgia. Com isso, dou meu consentimento para essa cirurgia.

6- Benefícios do experimento – A exodontia dos terceiros molares e o acompanhamento das possíveis complicações pós-operatórias.

7- Informações - Os pacientes envolvidos no experimento possuem a garantia de que receberão as respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida acerca dos procedimentos, bem como a liberdade de se retirarem do experimento a qualquer momento, independentemente do estágio em que se encontram os trabalhos. Estaremos à disposição dos pacientes na Faculdade de odontologia da USP, a qualquer momento, através do telefone **11-30917813** ou diretamente com a pesquisadora nos telefones **83418931** e **38574899**.

8-Consentimento pós-informação:

Eu, _____, portador do R.G. n _____, abaixo assinado, certifico que após tendo lido as informações acima e suficientemente esclarecido(a) pela Graduanda Talita Girio Carnaval, estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Desta forma, autorizo e garanto a participação no trabalho de pesquisa acima exposto. São

São Paulo, ____ de _____ de

.Assinatura:_____.

Apêndice A

FICHA CLÍNICA

FICHA CLÍNICA

Apêndice B

(ficha de dados do paciente)

Apêndice C

Dados Gerais

N	Nome	Med.	dentes	tempo	1h	2h	3h	6h	8h	12h	24h	48h	1 d	2 d	4 d	7 d	dose suporte
1	ECS	dex.	48	96	9	9	7	6	6	5	4	3	2	2	1	0	2
2	CB	dex.	38-48	40	0	2	6	4	3	2	1	1	1	1	1	0	1
3	EJRT	dex.	18-48	38	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	AP	dex.	18-48	40	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	0
5	JSQ	dex.	48	43	8	8	8	8	8	8	8	4	2	2	1	0	1
6	TLM	dex.	18-48	15	3	4	4	4	3	3	3	2	1	1	0	0	0
7	M	dex.	38	30	0	2	2	1	0	0	1	3	1	2	3	1	11
8	MJCS	dex.	28-38	55	5	5	5	2	1	0	1	0	1	1	0	0	0

9	SOS	dex.	18-48	46	1	4	2	4	3	1	3	4	1	2	2	0	0
10	GSL	dex.	28	27	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
11	LN	dex.	28	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	CC	dex.	48	22	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
13	MC	dex.	48	26	1	1	1	1	1	3	3	1	1	1	1	0	1
14	AG	dex.	48		3	3	3	4	5	3	2	2	1	1	1	0	8
15	FA S	dex.	18	34	2	2	2	3	3	3	3	3	1	1	1	0	8
16	GSS	dex.	28	75	0	0	3	0	0	0	0	1	0	1	2	1	2
17	SFL	dex.	48	70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	MB	dex.	38	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	KMD	dex.	38	60	0	0	0	0	3	3	2	2	2	1	0	0	8
20	SGT	dex.	48	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	BMN	plac.	28-38	86	1	7	0	0	0	0	0	0	2	3	3	1	1
22	MM	plac.	28-38	55	7	8	10	10	8	5	2	1	2	2	1	0	1
23	MI	plac.	28-38	84	6	7	4	3	4	4	4	3	1	2	2	1	5
24	GSL	plac.	18-48	34	0	0	6	5	5	4	5	5	1	1	1	0	0
25	FJGP	plac.	18-48	50	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	12
26	RS	plac.	28-38	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	LUCR	plac.	28-38	58	2	5	4	3	2	2	2	2	2	1	1	0	1
28	SS	plac.	48	23	6	5	10	4	3	0	0	0	2	1	1	1	2
29	FA	plac.	28	28	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	JÁ	plac.	28	29	2	5	3	3	2	2	2	1	2	2	1	1	10
31	DV	plac.	18-48	24	1	4	6	6	6	6	5	3	2	2	1	0	8
32	MG	plac.	28-38	20	5	8	9	8	6	4	2	2	3	2	1	1	1
33	DFS	plac.	18	25	1	1	6	2	2	2	2	0	2	2	2	0	0
34	EF	plac.	48	25	2	5	5	6	5	5	8	8	2	2	1	0	1
35	JTS	diel.	18-48	45	1	3	3	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0
36	CCMM	diel.	18-28	10	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
37	KCD	diel.	18-48	68	3	9	8	5	5	8	5	6	1	1	1	1	6
38	VPD	diel.	28-38	60	7	6	5	1	1	4	5	3	2	2	1	1	1
39	AP	diel.	28	21	2	2	2	1	1	1	0	0	1	2	1	1	0
40	GZT	diel.	38-48	95	0	5	7	3	0	7	7	8	2	2	1	0	11
41	TLM	diel.	28-38	57	5	5	4	3	2	1	0	0	1	0	0	0	0
42	FMS	diel.	18-48	77	7	6	6	6	6	5	4	3	1	2	0	0	1
43	MS	diel.	28	25	8	6	6	5	5	4	2	2	1	1	0	0	2
44	TS	diel.	28-38	19	0	2	4	5	4	4	4	3	1	2	2	1	3
45	PA	diel.	48	22	1	2	1	0	0	0	3	0	0	1	1	0	2
46	LO	diel.	38	19	0	0	2	2	2	0	0	0	1	1	1	0	1
47	MA	diel.	28-38	31	5	5	5	7	7	9	7	8	1	1	1	0	5
48	GFD	diel.	18-28	17	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
49	AM	diel.	18-48	19	1	4	2	2	2	3	0	0	1	2	1	0	1
50	JGMM	diel.	18	25	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1	0	0	1
51	JFN	diel.	38	30	2	3	6	7	8	8	6	5	0	2	1	1	1
52	JSC	diel.	28	24	2	3	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
53	MHT	diel.	28	21	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
54	MPB	diel.	18	31	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1