

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

LUIS FERNANDO SIMONETI

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

BAURU  
2016



LUIS FERNANDO SIMONETI

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

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos

**Versão Corrigida**

BAURU  
2016

Simoneti, Luis Fernando

Si56c            Comparação da eficácia clínica do cetoprofeno, associado ou não ao omeprazol, no controle da dor, edema e trismo em exodontias de terceiros molares inferiores /Luis Fernando Simoneti . – Bauru, 2016.

68 p. : il. ; 31cm.

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

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos

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

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

Assinatura:

Data:

Projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, em 17 de junho de 2015.

Comitê de Ética FOB-USP  
Registro CAAE: 44808215.6.0000.5417  
Data: 17/06/2015

## FOLHA DE APROVAÇÃO



# DEDICATÓRIA

---

---





---

---

## DEDICO ESTE TRABALHO

*Ao meu pai, Carlos Roberto Simoneti e à minha mãe, Nelí Dedonati Simoneti. Obrigado, pela compreensão, quando me distanciei da família apegando-me aos livros. Obrigado pelo sonho que realizei, sobretudo obrigado pela missão de amar, que me ensinaram durante toda a minha vida. Tomara Deus que eu possa transmiti-la no exercício de minha profissão, e ensiná-la aos meus filhos, com a mesma dignidade com a qual vocês fizeram chegar a mim. Minha eterna gratidão vai além dos meus sentimentos, pois vós cumpristes o Dom Divino. O dom de ser Pai, o dom de ser Mãe. Amo muito vocês!*

*Aos meus irmãos os quais admiro muito, Carlos Roberto Simoneti Filho, Katherine Simoneti e Ana Carolina Simoneti. Muitos foram os momentos que não pudemos ficar juntos. Agora, minha conquista vós pertence, pois, com o apoio, paciência, amizade e carinho, amenizaram as dificuldades em minha jornada de uma forma muito especial. Amo vocês.*

---

---



# **AGRADECIMENTOS**

---

---



---

---

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço a Deus em primeiro lugar pelo dom da vida e por me presentear com a liberdade, abençoar com a inteligência, me dar forças para lutar e conquistar meus objetivos. Sempre guiando minhas mãos, quando somente o conhecimento e as habilidades cirúrgicas não foram suficientes para livrar uma pessoa do sofrimento. Com toda sua grandiosidade me fez substituir aos poucos incertezas pela segurança e o medo pela vitória.*

*À minha família. Muito obrigado, pois foram para mim sinônimos de apoio e incentivo, ao longo de mais esta etapa, que agora se encerra.*

*A minha noiva, Bruna Alves Furquim, essa mulher incrível que escolhi para dividir minha vida, que por um bom tempo já caminha ao meu lado nessa jornada e sempre se faz presente para compartilhar os problemas do dia a dia, momentos de saudade por estar longe da família, as tristezas, e também as alegrias e conquistas. Obrigado meu amor por todo seu carinho, confiança, companheirismo e paciência, eu te amo.*

---

---



---

---

Ao meu estimado orientador, Professor Dr. Carlos Ferreira dos Santos em quem me espelhei como exemplo de profissional e amigo. Obrigado pela oportunidade de me orientar e assumir esta responsabilidade em meio a tantos outros compromissos, por dividir seu vasto conhecimento e experiência na área da farmacologia. Obrigado por resolver o que eu acreditava ser complicado, por ser uma pessoa digna de minha total confiança e a quem posso recorrer quando a vida se mostrar difícil, e este sentimento é recíproco. Serei eternamente grato pela confiança depositada em mim, obrigado por me mostrar um novo caminho do mundo científico, nunca me esquecerei da pessoa de bem que és, do trabalhador e batalhador que não mede esforços para ajudar o próximo. Sua história de vida me inspira. Estendo em seu nome Professor estes agradecimentos ao Samuel e à Kathlyn, os quais apesar da pouca idade nos ensinam o amor e a felicidade na convivência do dia a dia. Passamos por muitos momentos felizes e outros tristes também, aprendemos com a nossa amizade que sempre após a tempestade vem à calmaria. Meus sinceros e eternos agradecimentos.

---

---





---

---

*Aos queridos professores: Dr. Flávio Augusto Cardoso de Faria, Dr. Leonardo Bonjardim, Dra. Lucimara Teixeira das Neves e Dr. Cláudio Maldonado Pastorí. A vocês, que repletos de sabedorias encararam sem medo a árdua missão de ensinar, com muito carinho e dedicação, o conhecimento, assumindo um compromisso de preparar profissionais para cumprirem seu papel com eficiência e eficácia perante a sociedade. A vocês que são capazes de ensinar muito mais do que simples conceitos, que através de suas atitudes ensinaram a ouvir, a tocar, a sentir as pessoas; ensinam a sensibilidade de perceber o limite. Automaticamente com muito orgulho me tornei filho dessa instituição e sou grato eternamente pelo que vocês fizeram por mim e continuam fazendo pela pós-graduação da FOB-USP. Comprometo-me a honrar a confiança depositada em mim.*

*Ao Dr. Edgard José Franco Mello Júnior, cirurgião de cabeça e pescoço, grande amigo, grande homem e cirurgião, demonstrou que a humildade e a competência acima de tudo nos tornam pessoas melhores e diferenciadas. Obrigado pelos ensinamentos das técnicas cirúrgicas e de como devemos valorizar a vida sempre cercado de grandes amizades.*

---

---



---

---

*Ao amigo cirurgião plástico Carlos Augusto Cameschi, que com muita propriedade e paciência refinou nossas abordagens cirúrgicas, serei eternamente grato e honrado em ter convivido todo esse tempo com você.*

*Aos grandes colegas, Paulo Zupelari Gonçalves, Thiago J Dionísio, Marlos Giuliano Tercioti, Leandro Carrasco, Nelson Marques, Erik Neiva, Pedro Henrique Ferreira, Luis Fernando Azambuja Alcalde, Andre Luiz Fabrís, Jefferson Moura, Ciro Duailibe, Maurício Spin, Mariana Assís, Augusto César, Marina Bighetti, Marina Zupelari, Priscila Gonçalves, Camila Perfeito, Adriana Calvo, Elza Araújo Torres, Giovana Weckwerth, Viviane Parisi, Bella Luna Colombini Ishikiriyama, Gabriela e Thaisinha que nestes anos, se tornaram mais que amigos, irmãos, admiro-os pela dedicação e competência em que realizam o vosso trabalho. Obrigado por compartilharem momentos de alegrias e tristezas, derrotas e agora esta vitória. Vocês me guiaram por caminhos desconhecidos, ensinando lições de prática e teoria, não mediram esforços em me propiciar tudo o que hoje sei sobre a importância da equipe em um Serviço. Estarei sempre de braços abertos para acolhê-los como fui acolhido, meus queridos irmãos.*

---

---



---

---

*Aos funcionários da Faculdade de Odontologia de Bauru - USP, pela colaboração e pelos anos de convivência oferecendo um trabalho de qualidade aos que necessitam. Vocês são as ferramentas mais importantes nesta instituição e nunca mediram esforços para o desenvolvimento da mesma.*

*Aos pacientes pela sua paciência, pelo seu respeito ao nosso aprendizado, pela sua colaboração e incentivo ao nosso aprimoramento técnico-científico. Talvez a nossa ajuda tenha sido pequena diante do universo carente em que vocês corajosamente vivem, mas ajudá-los representou para nós uma magnífica lição de amor e fraternidade. Muito Obrigado.*

---

---



---

---

## AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

*À Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo, na pessoa da Diretora Prof. Dra. Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado e do Vice-Diretor Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos. Meus sinceros agradecimentos a esta faculdade que é destaque mundial na área da odontologia, a qual me acolheu de braços abertos no ano de 2015 e me proporcionou as melhores experiências e oportunidades de ensino. Agradeço por tudo e levarei o nome desta instituição com muito orgulho na minha vida acadêmica e profissional. Obrigado estimada FOB-USP.*

*À agência financiadora FAPESP, processo: 2014/25792-0, que acreditou no potencial deste estudo e forneceu o total apoio financeiro para realização do mesmo por meio da minha bolsa de mestrado. Muito obrigado.*

---

---





# RESUMO

---

---



---

---

## RESUMO

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

A prescrição do cetoprofeno pode gerar reações adversas, como por exemplo, problemas gastrintestinais. Devido a este fato há disponível no mercado a associação do cetoprofeno com omeprazol. Porém, a eficácia desta associação no controle agudo da dor ainda não foi estabelecida. Portanto, nos propusemos a avaliar a eficácia clínica da terapia realizada com comprimidos de cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia versus a terapia realizada com o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, ambos administrados durante 4 dias, por via enteral, no controle da dor, edema e trismo no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores em posições semelhantes e em dois momentos cirúrgicos distintos. Este estudo randomizado, duplo-cego e cruzado foi composto por 50 voluntários com idade média de  $24 \pm 5$  anos. Foi utilizado o teste t pareado para os dados paramétricos expressos em média  $\pm$  desvio padrão e o teste de Wilcoxon para os dados não paramétricos expressos em mediana  $\pm$  intervalo interquartil. O nível de significância adotado foi de 5%. Quando os voluntários utilizaram cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, relataram significativamente menos dor em vários períodos pós-cirúrgicos e consumiram menos medicação de socorro (paracetamol 750 mg) em comparação a quando utilizaram cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia. Além disso, as avaliações dos medicamentos no controle da dor pós-cirúrgica por parte dos voluntários foram significativamente mais favoráveis à combinação cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg. Para o controle do edema e trismo, os tratamentos farmacológicos apresentaram resultados semelhantes. Após a análise dos resultados concluímos que cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia apresentou melhores resultados no controle da dor após extrações de terceiros molares inferiores quando comparado ao cetoprofeno de 100 mg duas vezes ao dia.

**Pavavras-Chaves:** Cetoprofeno, Extração dentária, Omeprazol

---

---



# ABSTRACT

---

---



---

---

## ABSTRACT

### **Comparison of the clinical efficacy of ketoprofen, associated or not with omeprazole, in the control of pain, swelling and trismus in lower third molar removal**

In view of the gastrointestinal problems generated by the use of ketoprofen, the association of ketoprofen with omeprazole is available on the market. However, the efficacy of this association in the acute control of pain has not been established. Therefore, the objective of the present study was to evaluate the clinical efficacy of therapy performed with ketoprofen 100 mg twice daily versus therapy performed with ketoprofen 200 mg + omeprazole 20 mg once daily, both administered enterally to control pain, swelling and trismus in the bilateral extraction model of lower third molars in similar positions in two different appointments. The present randomized, double-blind, crossover study consisted of 50 volunteers with a mean age of  $24 \pm 5$  years. The paired t test was used for the parametric data expressed as mean  $\pm$  standard deviation and the Wilcoxon test for non-parametric data expressed as median  $\pm$  interquartile range. The level of significance was 5%. When volunteers took ketoprofen 200 mg + omeprazole 20 mg once daily, they reported significantly less postoperative pain at various post-operative periods and consumed less rescue analgesic medication (acetaminophen 750 mg) throughout the study compared to ketoprofen 100 mg twice daily. In addition, the evaluations of the drugs in the control of postoperative pain by the volunteers were significantly favorable to ketoprofen 200 mg + omeprazole 20 mg once daily as compared with ketoprofen twice daily. For the control of swelling and trismus, the treatments presented similar results. Therefore, it can be concluded that ketoprofen 200 mg + omeprazole 20 mg once daily presented better results in postoperative pain control after extractions of the lower third molars when compared to ketoprofen 100 mg twice daily.

**Keywords:** Ketoprofen, Tooth extraction, Omeprazole

---

---





---

---

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	ARTIGO.....	25
3	DISCUSSÃO.....	51
4	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS .....	63

---

---



# 1 INTRODUÇÃO

---

---



## 1 INTRODUÇÃO

A remoção cirúrgica dos terceiros molares inferiores é considerada um dos procedimentos ambulatoriais mais comuns entre as cirurgias orais na prática odontológica (POUCHAIN et al., 2015).

Um dos métodos mais utilizados para a classificação dos terceiros molares inferiores é a classificação de Pell & Gregory, que relaciona o diâmetro mesio-distal do terceiro molar em relação à borda anterior do ramo da mandíbula (Classe I, II e III) e a superfície oclusal dos terceiros molares inferiores com relação ao segundo molar adjacente (Posição A,B,C), outro método descrito por Winter refere-se à orientação do longo-eixo do terceiro molar incluso em relação ao segundo molar vizinho (Posições vertical, horizontal, mesioangular distoangular, transalveolar e invertida) (GONZALEZ-MARTINEZ; JOVANI-SANCHO; CORTELL-BALLESTER, 2016).

Após este tipo de procedimento cirúrgico normalmente ocorre uma reação inflamatória local com o aparecimento de dor, edema e trismo. Por isso as exodontias são comumente associadas a uma alteração significativa na qualidade de vida dos pacientes particularmente durante os três primeiros dias pós-operatórios (MCGRATH et al., 2003).

Deste modo, é necessário tomar algumas medidas para diminuir estes eventos inflamatórios pós-operatórios (POUCHAIN et al., 2015). Uma destas medidas é a utilização de meios físicos como a compressa de gelo nas primeiras 48 horas após a cirurgia e o consumo dos AINEs (anti-inflamatórios não-esteroidais), os quais possuem efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios resultantes da capacidade destes agentes em inibir as enzimas ciclooxigenases (COX), que catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (CALVO et al., 2007; TRINDADE et al., 2011, 2012).

Os AINEs reduzem a síntese de prostaglandinas pela inibição de duas isoformas diferentes de cicloxigenase, a COX-1 (cicloxigenase constitutiva) encontrada em quase todos os tecidos como os vasos sanguíneos, estômago, plaquetas, rins e intestino e a COX-2 a (constitutiva), COX-2 b (indutiva), localizada

---

em outros órgãos e tecidos, como cérebro, rins, ovário, útero, ossos, cartilagem e endotélio vascular, bloqueando assim a resposta nociceptiva a mediadores endógenos de inflamação tais como a bradicinina, prostaglandinas e prostaciclina (OROZCO-SOLIS et al., 2016).

O trauma cirúrgico proveniente das extrações dos terceiros molares inferiores culmina com uma variedade de danos teciduais e a inflamação induz a sensibilização nociceptiva local. Há um acúmulo de mediadores ativos como cininas, prostanóides, histamina, serotonina, substância P e espécies reativas de oxigênio, aumentando a hiperalgesia primária (sensibilidade aumentada para estímulos decorrentes do local da lesão).

As prostaglandinas são sintetizadas rapidamente após a lesão tecidual e aparecem em concentrações significativas 1 hora após o trauma cirúrgico (KACZMARZYK et al., 2010a). Estudos demonstraram que as prostaglandinas têm papel significativo no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (VANEGAS; SCHAIBLE, 2001; KACZMARZYK et al., 2010b).

Deste modo é de suma importância para o clínico o conhecimento deste processo supracitado, visto que alguns medicamentos que inibem a produção de prostaglandinas podem prevenir a hiperalgesia primária ou a secundária, reduzindo a dor, o desconforto no pós-operatório e o consumo de analgésicos de socorro (KACZMARZYK et al., 2010a).

Um destes AINEs é o cetoprofeno, derivado do ácido propiônico, cujo principal mecanismo de ação analgésica é a inibição da COX e, conseqüentemente, a diminuição da produção de prostaglandina (VELÁSQUEZ; CRUZ; ESPINOZA, 2014). O cetoprofeno apresenta uma eficácia no combate à dor aguda e crônica documentada por diversas pesquisas, como a osteoartrite, espondilite anquilosante e artrite reumatoide (URQUHART, 1994; SEYMOUR; KELLY; HAWKESFORD, 1996; CHAPLIN, 2011). Para o alívio da dor após cirurgias de extrações dentais, o cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia foi estatisticamente superior ao placebo (60-180 minutos) e paracetamol 1000 mg (45-180 minutos) (COOPER et al., 1998).

Outro estudo duplo-cego e cruzado avaliou o efeito analgésico do cetoprofeno 25, 50 e 100 mg comparado com a codeína de 90 mg após exodontias de terceiros

---

molares inferiores impactados. O cetoprofeno teve um início de analgesia mais rápido e com maior duração do que a codeína. Ainda, todas as três doses de cetoprofeno forneceram analgesia estatisticamente superior em relação à codeína e ao grupo placebo (MEHLISCH et al., 1984). Apesar de sua eficiência no controle da dor, o cetoprofeno, se administrado por tempo prolongado e em dosagem muito alta, pode gerar reações adversas, como problemas graves gastrintestinais, hepáticos, eventos adversos renais e no sistema nervoso central (BALZANELLI; DE LORENZI, 1996; LEVRINI et al., 2008; NACLÉRIO-HOMEM; DEBONI; RAPOPORT, 2009).

Devido os problemas gastrintestinais gerados pela utilização do cetoprofeno, há disponível no mercado a associação do cetoprofeno com omeprazol, que possui uma ação inibitória da bomba de prótons, e sua conformação permite que o omeprazol seja absorvido antes que o cetoprofeno, permitindo assim o início da proteção gástrica antes que se atinja a máxima concentração plasmática de cetoprofeno. Porém, a eficácia desta associação no controle agudo da dor ainda não foi estabelecida. Logo, o objetivo do presente estudo duplo-cego, randomizado e cruzado foi avaliar a eficácia clínica da terapia realizada com comprimidos de cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia versus a terapia realizada com o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, ambos administrados durante 4 dias, por via enteral, no controle da dor, edema e trismo no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores em posições semelhantes.

---

---





## **2 ARTIGO**

---

---



## **2 ARTIGO;**

### **RESUMO**

A prescrição do cetoprofeno pode gerar reações adversas, como por exemplo, problemas gastrintestinais. Devido a este fato há disponível no mercado a associação do cetoprofeno com omeprazol. Porém, a eficácia desta associação no controle agudo da dor ainda não foi estabelecida. Portanto, nos propusemos a avaliar a eficácia clínica da terapia realizada com comprimidos de cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia versus a terapia realizada com o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, ambos administrados durante 4 dias, por via enteral, no controle da dor, edema e trismo no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores em posições semelhantes e em dois momentos cirúrgicos distintos. Este estudo randomizado, duplo-cego e cruzado foi composto por 50 voluntários com idade média de  $24 \pm 5$  anos. Foi utilizado o teste t pareado para os dados paramétricos expressos em média  $\pm$  desvio padrão e o teste de Wilcoxon para os dados não paramétricos expressos em mediana  $\pm$  intervalo interquartil. O nível de significância adotado foi de 5%. Quando os voluntários utilizaram cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, relataram significativamente menos dor em vários períodos pós-cirúrgicos e consumiram menos medicação de socorro (paracetamol 750 mg) em comparação a quando utilizaram cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia. Além disso, as avaliações dos medicamentos no controle da dor pós-cirúrgica por parte dos voluntários foram significativamente mais favoráveis à combinação cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg. Para o controle do edema e trismo, os tratamentos farmacológicos apresentaram resultados semelhantes. Logo, é possível concluir que cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia apresentou melhores resultados no controle da dor após extrações de terceiros molares inferiores quando comparado ao cetoprofeno de 100 mg duas vezes ao dia.

---

---

## INTRODUÇÃO

A extração bilateral dos terceiros molares inferiores em posições semelhantes, atualmente é o modelo de estudo mais utilizado para a avaliação e investigação da eficácia e dos efeitos farmacológicos de novos compostos destinados ao tratamento da dor pós-operatória, como analgésicos e anti-inflamatórios (TRINDADE et al., 2011; LIPORACI.JUNIOR, 2012; TRINDADE et al., 2012; QUIDING et al., 2013). Esse tipo de procedimento cirúrgico é preconizado para o estudo, uma vez que na região onde é realizada a extração são manipulados e traumatizados alguns tecidos, compostos principalmente por tecido conjuntivo frouxo que contém vasos sanguíneos e linfáticos. Devido à sua manipulação, uma série de alterações funcionais e estruturais é esperada, dentre elas estão a liberação de exsudato e formação de edema, com subsequente aparecimento de trismo e dor (HERSH, 1991; NACLÉRIO-HOMEM; DEBONI; RAPOPORT, 2009; LIPORACI.JUNIOR, 2012).

A dor decorrente da extração de terceiros molares geralmente é de curta duração e de intensidade moderada, com maior intensidade dolorosa logo após o procedimento cirúrgico (MCGRATH et al., 2003).

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

O trismo após exodontia de terceiros molares está intimamente ligado ao nível de edema ou inflamação gerado pela cirurgia, abordagem e invasibilidade cirúrgica ou seja, quanto maior for o nível de edema advindo de uma resposta inflamatória, espera-se um maior grau de limitação de abertura bucal (GRAZIANI et al., 2006).

Para prevenir a ocorrência de complicações pós-operatórias, como a dor aguda, estudos indicam a utilização de procedimentos físicos, como utilização de compressas geladas logo após as cirurgias. Junto com estes procedimentos, os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) têm sido extensivamente utilizados como adjuvantes para a diminuição destas complicações pós-operatórias derivadas das extrações de terceiros molares inferiores (CALVO et al., 2007; NACLÉRIO-HOMEM; DEBONI; RAPOPORT, 2009; TRINDADE et al., 2011, 2012; CALVO et al., 2016; WECKWERTH et al., 2016a)

---

Evidências científicas demonstram que os AINEs apresentam seu efeito terapêutico por meio da inibição das cicloxigenases (COX), e isso determina a inibição da produção de prostaglandinas (PGs) e tromboxanas (SMITH; WILLIS, 1971; VANE, 1971). As prostaglandinas (PGs) por si só não causam dor, mas potencializam a ação de mediadores químicos da inflamação, como a bradicinina, nas fibras nociceptivas, o que, conseqüentemente, causa uma amplificação da dor (KACZMARZYK et al., 2010a).

As COXs são conhecidas em duas isoformas: a COX-1, e a COX-2. Atualmente foi descoberta a existência de uma terceira isoforma desta família enzimática, denominada de COX-3, a qual, ao contrário da COX-1 e COX-2, não produziria prostanóides pró-inflamatórios, mas sim substâncias anti-inflamatórias (KUMMER; COELHO, 2002). A COX-1 é conhecida como enzima constitutiva. Está associada à produção de prostaglandinas e resulta em diversos efeitos fisiológicos, como proteção gástrica, agregação plaquetária, homeostase vascular e manutenção do fluxo sanguíneo renal (OROZCO-SOLIS et al., 2016).

Já a COX-2 se encontra nos locais de inflamação e, devido a isto, é denominada de enzima indutiva. Ela é expressa por células relacionadas no processo inflamatório, como os macrófagos, monócitos e sinoviócitos. A COX-2 é induzida pelas citocinas (IL-1, IL-2 e fator de necrose tumoral [TNF]) e outros mediadores nos locais de inflamação (como fatores de crescimento e endotoxinas) e tem papel na mediação central da dor e da febre. Sendo assim, existem dois tipos de AINEs: os não seletivos (que inibem a COX-1 e a COX-2) e os que inibem seletivamente a COX-2 (OROZCO-SOLIS et al., 2016).

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são comumente prescritos para o combate de uma grande variedade de condições dolorosas inflamatórias, como osteoartrite, doenças reumatológicas, trauma de tecidos moles e dor pós-operatória (BALZANELLI; LORENZI, 1996; LEVRINI et al., 2008; NACLÉRIO-HOMEM; DEBONI; RAPOPORT, 2009). Os AINEs também são comumente utilizados na prática clínica odontológica, tal como no tratamento de dor orofacial ou dor após os procedimentos cirúrgicos como extrações dentárias (BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; NACLÉRIO-HOMEM; DEBONI; RAPOPORT, 2009; TRINDADE et al., 2011, 2012; WECKWERTH et al., 2016b).

Um destes AINEs é o cetoprofeno, derivado do ácido propiônico, um inibidor não seletivo da cicloxigenase, que possui propriedades analgésicas, antipiréticas e

---

---

anti-inflamatórias, devido ao bloqueio da síntese das prostaglandinas (BORSARELLI et al., 2000; LEONE et al., 2007; KACZMARZYK et al., 2010a). Evidências de vários estudos clínicos sugerem que o cetoprofeno é um analgésico eficaz, tendo o seu efeito terapêutico geralmente em doses que variam de 75 a 300 mg por dia (SEYMOUR; KELLY; HAWKESFORD, 1996; LEONE et al., 2007).

Na literatura internacional, diversos AINEs têm sido estudados em modelos de estudos randomizados, duplo-cegos e cruzados, demonstrando sua eficácia no controle da dor aguda após a extração bilateral de terceiros molares inferiores em posições semelhantes (BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; TRINDADE et al., 2011, 2012; VELÁSQUEZ; CRUZ; ESPINOZA, 2014; WECKWERTH et al., 2016b). Este modelo de estudo de remoção bilateral de terceiros molares inferiores com posições semelhantes é único, pois pelo fato de, essencialmente, a mesma cirurgia ser realizada duas vezes no mesmo paciente, ele servirá como seu próprio controle, evitando-se, dessa forma, as variações individuais de resposta (COOPER, 1984; KACZMARZYK et al., 2010a).

Tendo em vista os problemas gastrintestinais gerados pela utilização do cetoprofeno, há disponível no mercado a associação do cetoprofeno com omeprazol. Porém, a eficácia desta associação no controle agudo da dor ainda não foi estabelecida. Logo, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia clínica da terapia realizada com comprimidos de cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia versus a terapia realizada com o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, ambos administrados durante 4 dias, por via enteral, no controle da dor, edema e trismo no modelo de extração bilateral de terceiros molares inferiores com posições semelhantes.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O presente estudo randomizado, duplo-cego e cruzado foi realizado em pacientes regularmente cadastrados na Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CAAE: 44808215.6.0000.5417) com base nas normas éticas da resolução CNS 466/12. Possui cadastro no ClinicalTrials.gov sob o ID NCT02730026. Este estudo incluiu indivíduos saudáveis (ASA I segundo a

---

classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas) de ambos os sexos, com idade entre 18-38 anos, com indicação de exodontia bilateral dos terceiros molares inferiores.

Os voluntários não poderiam possuir inflamações ou infecções prévias aos procedimentos cirúrgicos, tais como pericoronarite, alveolite, osteonecrose e mucosite. Além disso, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo. Para padronizar a amostra os pacientes deveriam apresentar as posições dos terceiros molares inferiores, raízes e grau de impactione semelhantes dos lados direito e esquerdo da boca conforme a classificação de Pell e Gregory bem como Winter, o que foi comprovado pela radiografia ortopantomográfica e exame clínico.

Foram excluídos da amostra pacientes que apresentassem doenças sistêmicas, inflamação ou infecção no local de extração, histórico de reação alérgica a anestésicos locais, voluntários que não poderiam receber o anestésico local articaína 4% com adrenalina 1:200.000 por motivos médicos em geral, histórico de sangramento gastrointestinal ou ulcerações, doenças cardiovasculares, renais ou hepáticas, voluntários que estivessem fazendo o uso de medicamentos antidepressivos, diuréticos, antiplaquetários, anticoagulantes, medicamentos que alterassem a percepção da dor, histórico de alergia a cetoprofeno, omeprazol ou qualquer outro AINE, mulheres grávidas e lactantes.

Todas as extrações dos terceiros molares inferiores foram feitas da mesma forma e com a mesma magnitude de trauma cirúrgico nos dois lados opostos da mandíbula em cada um dos voluntários da pesquisa. Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião Buco-Maxilo-Facial e auxiliadas pela mesma auxiliar em dois momentos distintos, sendo realizadas em duas visitas com intervalo entre si de 1 a 2 meses. A escolha do lado a ser operado e do AINE a ser utilizado (cetoprofeno 100 mg a cada 12 horas ou cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg a cada 24 horas por 4 dias) foi feita de maneira randomizada por meio de planilha de randomização obtida através do programa disponível no endereço: <http://www.randomization.com>.

Na primeira cirurgia com distribuição randomizada de acordo com o programa supracitado, metade dos voluntários receberam o anti-inflamatório de numeração par

---

para o alívio da dor pós-cirúrgica e a outra metade o anti-inflamatório de numeração ímpar. Na segunda cirurgia, os voluntários receberam o outro AINE. Todas as anestésias foram realizadas com bloqueio troncular dos nervos bucal, lingual e alveolar inferior, sendo administrado inicialmente um tubete (1,8 mL) de anestésico. Conseguida a anestesia do lábio inferior, meio tubete (0,9 mL) de um outro tubete ainda não utilizado e da mesma solução anestésica foi administrado por técnica terminal infiltrativa para diminuir hemorragia e garantir anestesia da mucosa. O anestésico local utilizado foi a articaína 4% com adrenalina 1:200.000, conforme os trabalhos de nosso laboratório (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; TRINDADE et al., 2011).

Como medicação de socorro, caso o voluntário julgasse que o nível de analgesia produzido pelo anti-inflamatório fornecido não fosse suficiente, foi prescrito o paracetamol na dose de 750 mg a cada 8 horas.

Durante todo o procedimento cirúrgico foram feitas anotações como: quantidade de anestésico administrado, dados hemodinâmicos do voluntário em cada etapa cirúrgica por meio do aparelho Dixtal DX 2021, quantidade de sangramento e grau de dificuldade de cada etapa da cirurgia (incisão, retalho, osteotomia, odontosecção, extração, limpeza e sutura).

Assim que o procedimento foi finalizado o voluntário recebeu logo em seguida o primeiro comprimido de cetoprofeno segundo a randomização e também recebeu uma ficha de anotação dos escores de dor, na qual preencheu os horários exatos em que tomou sua medicação, de acordo com o horário do término da cirurgia. Nessa ficha de dor o voluntário foi orientado a preencher se houve necessidade de ingestão da medicação de socorro (paracetamol 750 mg). Além disso, nesta ficha o voluntário foi orientado a preencher uma Escala Analógica Visual (de 0 a 100 mm) relativa à dor pós-operatória, que continha nas suas extremidades “ausência de dor (0 mm)” e “pior dor possível (100 mm)”. Não foram prescritos antibióticos aos voluntários devido ao protocolo farmacológico aplicado nesta pesquisa que corrobora estudos anteriores deste grupo de pesquisa (CALVO et al., 2012).

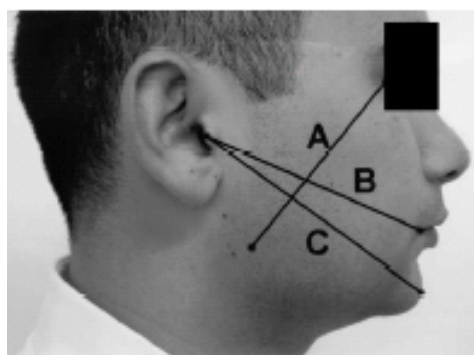
Os parâmetros avaliados foram os seguintes (Tabela 1):

- Avaliação subjetiva da dor pós-operatória, a qual foi anotada pelo próprio voluntário numa Escala Analógica Visual (de 0 a 100 mm). As avaliações subjetivas da dor foram realizadas pelos voluntários nos seguintes tempos após a administração dos medicamentos [0, 15, 30 e 45 min, 1; 1,5; 2; 3;
-



4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24 h, 48, 72 e 96 h] (DANIELS et al., 2002; CHRISTENSEN; CAWKWELL, 2004).

- Abertura de boca (distância em mm entre as bordas dos incisivos superiores e inferiores durante a máxima abertura conseguida pelo voluntário) antes da cirurgia, no 2º dia pós-operatório e no momento da retirada de pontos (7º dia, respectivamente).
- Início e duração da cirurgia após a administração do anestésico;
- Incidência, tipo e gravidade das reações adversas;
- Quantidade total de medicação de socorro utilizada (paracetamol 750 mg);
- Medida do edema facial no 2º dia de pós-operatório e no 7º dia de pós-operatório (retirada de pontos) e qualidade da cicatrização. Aplicamos o método utilizado por ÜSTÜN et al. no ano de 2003 (ÜSTÜN et al., 2003), que leva em consideração a soma das seguintes medidas obtidas com fita métrica flexível: A) distância entre o canto lateral do olho e o gônio, B) distância do trágus à comissura labial e C) distância do trágus ao tecido mole do pogônio (Figura 1). A soma pré-operatória das 3 medidas foi considerada como o valor basal para aquele lado. A diferença entre os valores obtidos no pós-operatório e o valor basal indicou o edema facial no 2º e no 7º dias (Figura 1).



**Figura 1:** Método utilizado por ÜSTÜN et al. (2003) para mensurar o edema facial.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para comparação de todos os parâmetros propostos no estudo entre os pacientes quando fizeram o uso do cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia e quando utilizaram o cetoprofeno 200 mg + 20 mg de omeprazol uma vez ao dia foi utilizado o teste t pareado para os dados paramétricos e o teste de Wilcoxon para os dados não paramétricos. Média  $\pm$  desvio padrão foram utilizados para expressar os dados paramétricos. Mediana  $\pm$  intervalo interquartil foram utilizados para expressar os dados não paramétricos. O nível de significância adotado foi de 5%.

**Tabela 1:** Parâmetros avaliados no estudo

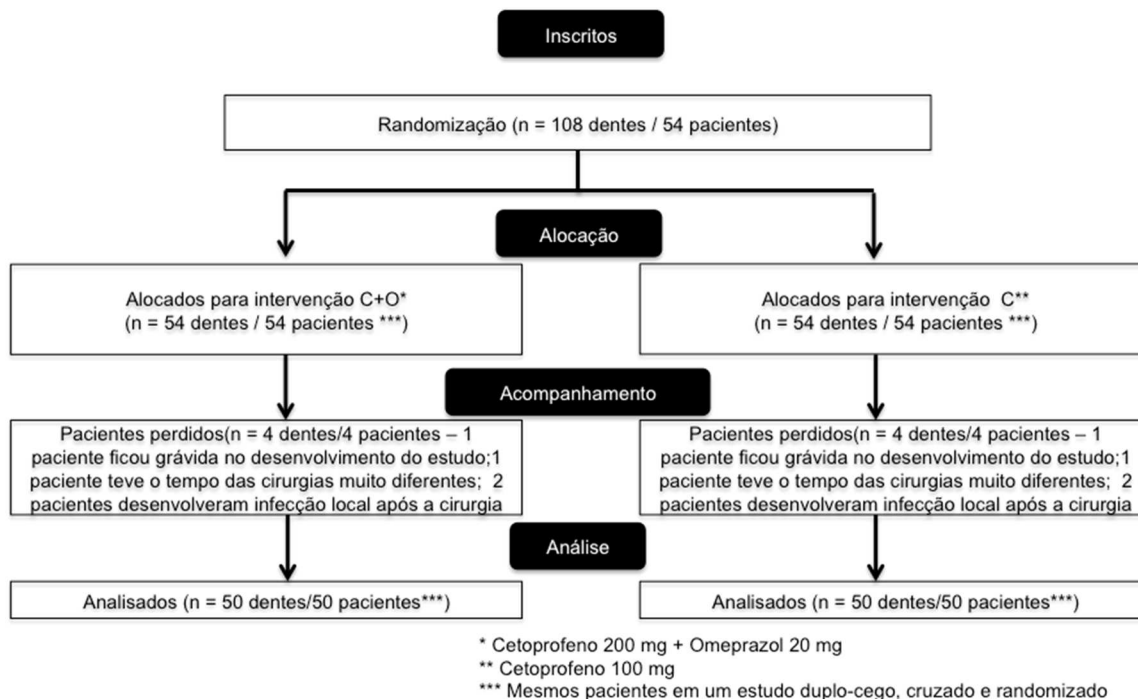
Parâmetros	Unid
<b>Volume total de anestésico local</b>	mL
<b>Início de ação do anestésico local</b>	min
<b>Duração da cirurgia</b>	min (COLOMBINI et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; CALVO et al., 2012; WECKWERTH et al., 2016a)
<b>Avaliação Global relatada pelo paciente</b>	péssimo, razoável, bom, muito bom, excelente (HERSH et al., 2004)
<b>Qualidade da anestesia</b>	1) não sentiu desconforto durante a cirurgia; 2) sentiu desconforto durante a cirurgia, porém sem necessidade de anestesia adicional; 3) sentiu desconforto durante a cirurgia, com necessidade de anestesia adicional (SISK, 1986; SISK et al., 1986; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; WECKWERTH et al., 2016a)
<b>Dificuldade da cirurgia</b>	1) não precisou de osteotomia e odontosecção; 2) precisou de osteotomia, porém sem odontosecção; 3) precisou de osteotomia e odontosecção (SISK et al., 1986; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; WECKWERTH et al., 2016a)
<b>Sangramento transoperatório</b>	1) sangramento mínimo; 2) sangramento normal ; 3) sangramento excessivo (SISK, 1986; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; WECKWERTH et al., 2016a)
<b>Qualidade da cicatrização</b>	medida no 7 <sup>o</sup> dia de pós-operatório; 1) cicatrização normal sem inflamação; 2) cicatrização retardada; 3) cicatrização com inflamação ou infecção local com ou sem débito de conteúdo purulento (SISK et al., 1986; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; WECKWERTH et al., 2016a)

<b>Reações adversas</b>	Observadas pelo cirurgião dentista ou relatadas pelos voluntários, durante a cirurgia, na primeira hora pós-operatória e durante o 2 <sup>o</sup> e o 7 <sup>o</sup> dia após a cirurgia (COLOMBINI et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; CALVO et al., 2012; WECKWERTH et al., 2016a)
<b>Sistólica, diastólica e pressão arterial média; frequência cardíaca e saturação de oxigênio</b>	mmHg; bpm e % SpO <sub>2</sub> (COLOMBINI et al., 2006; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008)
<b>Temperatura corporal</b>	Período pré-operatório, 2 <sup>o</sup> e 7 <sup>o</sup> dia pós-operatório (°C) (MONACO et al., 1999; ARTEAGOITIA et al., 2005)
<b>Abertura de boca</b>	Período pré-operatório, 2 <sup>o</sup> e 7 <sup>o</sup> dia pós-operatório (mm) (COLOMBINI et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; CALVO et al., 2012; WECKWERTH et al., 2016a)
<b>Edema facial</b>	Período pré-operatório, 2 <sup>o</sup> e 7 <sup>o</sup> dia pós-operatório (mm) (USTUN et al., 2003)
<b>Avaliação subjetiva da dor pós-operatória</b>	Escala analógica visual (escala analógica visual, 0 a 100 mm)
<b>Quantidade total de medicação de socorro consumida</b>	Número de comprimidos

\* Dixtal® (modelo DX2021, DixtalBiomédicalInd e Com Ltda, Marília, SP, ANVISA/MS 10293490035, modelo de número 101503732).

## RESULTADOS

Após a avaliação de elegibilidade, o estudo foi composto por 54 pacientes. Destes, dois voluntários evoluíram com débito de secreção purulenta no pós-operatório, uma paciente ficou grávida no desenvolvimento da pesquisa e outro teve tempos de duração distintos das duas cirurgias realizadas, sendo excluídos do estudo, ficando a amostra total composta por 50 pacientes. Havia 33 mulheres (66 %) e 17 homens (34 %) com idade entre 18 e 38 anos (idade média  $24 \pm 5$  anos) (Figura 2).



**Figura 2.** Fluxograma do estudo

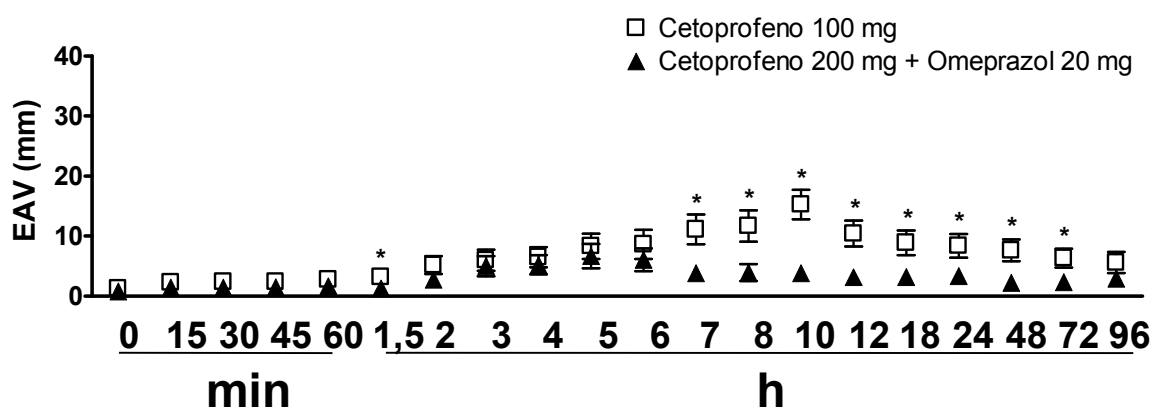
Cada um dos 50 voluntários que participaram do estudo tiveram os terceiros molares inferiores classificados como 1A (n = 24), IB (n = 3), IIA (n = 12), IIB (n = 9) e IIC (n = 2) segundo Pell e Gregory e na posição vertical (n = 27), horizontal (n = 17) e distoangular (n = 6) segundo Winter. A necessidade de osteotomia e/ou odontosecção foi determinada a partir da imagem radiografia confirmada por inspeção visual durante a cirurgia. Quando os pacientes fizeram o uso do cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia, em 32 cirurgias foram realizadas osteotomias e odontosecção, 9 cirurgias apenas osteotomia, e em 9 cirurgias não foram necessárias a osteotomia e odontosecção. Quando os pacientes fizeram o uso do cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, em 30 cirurgias foram realizadas osteotomias e odontosecção, 11 cirurgias apenas osteotomia, e em 9 não foram necessárias osteotomia e odontosecção. Para todos estes resultados não foi encontrada diferença estatisticamente significativa com relação ao trauma cirúrgico (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Posições dos terceiros molares inferiores de acordo com a classificação de Pell e Gregory e Winter, número de cirurgias sem osteotomia e odontosecção, número de cirurgias apenas com osteotomia e número de cirurgias com osteotomia e odontosecção.

	<b>Cetoprofeno 100 mg</b>	<b>Cetoprofeno 200 mg + Omeprazol 20 mg</b>
<b>IA</b>		24
<b>IB</b>		3
<b>IC</b>		0
<b>IIA</b>		12
<b>IIB</b>		9
<b>IIC</b>		2
<b>IIIA</b>		0
<b>IIIB</b>		0
<b>IIIC</b>		0
<b>Vertical</b>		27
<b>Horizontal</b>		17
<b>Distoangular</b>		6
<b>Mesioangular</b>		0
<b>Invertido</b>		0
<b>Transalveolar</b>		0
<b>Cirurgias sem osteotomia e odontosecção</b>	9	9
<b>Cirurgias apenas com osteotomia</b>	9	11
<b>Cirurgias com osteotomia e odontosecção</b>	32	30

Classificação de Pell e Gregory de acordo com a relação do terceiro molar inferior com a borda anterior do ramo ascendente da mandíbula e com o plano oclusal sendo: Classe I: o diâmetro mesiodistal da coroa está completamente à frente da borda anterior do ramo mandibular. Classe II: o diâmetro mesiodistal da coroa está parcialmente coberta pelo ramo mandibular. Classe III: o diâmetro mesiodistal da coroa está localizado completamente dentro do ramo mandibular. Posição A: a face oclusal do terceiro molar inferior está no mesmo nível ou um pouco abaixo do plano oclusal do segundo molar. Posição B: a superfície oclusal do terceiro molar inferior está entre o plano oclusal e a linha cervical do segundo molar. Posição C: a superfície oclusal do terceiro molar inferior está abaixo da linha cervical do segundo molar. A classificação de Winter refere-se à orientação do longo-eixo do terceiro molar incluso em relação ao segundo molar vizinho. A posição será considerada vertical quando o longo eixo do dente não irrompido segue o mesmo sentido do longo eixo do segundo molar. Considera-se o dente em posição horizontal quando o seu longo eixo apresenta-se perpendicular em relação ao longo eixo do segundo molar. A posição mesioangular é aquela em que a coroa está inclinada na direção do segundo molar. Já a distoangular, o longo eixo do terceiro molar está à distal ou posteriormente angulado em relação ao segundo molar. Quando os segundos e terceiros molares estiverem por vestibular ou por lingual, recebe a denominação de posição transalveolar. Existe ainda a posição invertida que nada mais é quando a coroa estiver voltada para a base da mandíbula e a raiz voltada para a oclusal.

A duração média da cirurgia quando os pacientes foram medicados com cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia foi de  $19.3 \pm 5.8$  min, e com cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia foi de  $21 \pm 7.7$ , havendo diferença estatisticamente significativa ( $p = 0.0768$ , Tabela 4). Nos escores de dor documentados no pós-operatório por cada voluntário houve diferença estatisticamente significativa nos períodos de 1, 5, 7, 8, 10, 12, 18, 24, 48 e 72 h pós-operatórias entre cetoprofeno 100 mg e cetoprofeno 200 mg + 20 mg omeprazol ( $P < 0,05$ ) (Figura 3).



**Figura 3.** Gráfico representativo dos escores de dor anotados pelos pacientes na escala analógica visual (EAV) que varia entre 0 (sem dor) e 100 mm (pior dor possível) nos períodos pós-operatórios de 15, 30, 45 min e 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72 e 96 h. Os dados são apresentados em média  $\pm$  desvio padrão ( $n = 50$ ). \* Indica um valor de  $p \leq 0.05$ , foi utilizado o teste de Wilcoxon para cada intervalo de tempo avaliado comparando o cetoprofeno 100 mg e o cetoprofeno 200 mg + Omeprazol 20 mg.

Após a administração padronizada dos fármacos do estudo em ambos os lados operados, a quantidade média de medicação analgésica de socorro consumida por voluntário foi de 3 [4.5] comprimidos de paracetamol de 750 mg por pessoa quando fizeram o uso do cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia e 0.5 [3] comprimidos de paracetamol de 750 mg quando consumiram cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia durante todo o período pós-operatório do estudo ( $p = 0,0026$ ). Porém, o tempo para o uso da primeira medicação de socorro e o nível de dor relatado em ambos os grupos foram semelhantes ( $p > 0,05$ ) (tabela 3).

**Tabela 3.** Quantidade de medicação de socorro consumida pelos voluntários e escore de dor ( EAV) no momento do uso da primeira medicação de socorro.

Medicamentos	Quantidade de medicação de socorro (comprimidos)	Escore de dor (0 a 100)	Tempo para consumo da primeira medicação de socorro(h)
<b>Cetoprofeno 100 mg</b>	3 [4.5]	29.7 ± 20.6	7.0 [5.7]
<b>Cetoprofeno 200 mg + Omeprazol 20 mg</b>	0.5 [3] *	27.7 ± 20.2	5.1 [5.4]

\* Indica um valor de  $p \leq 0.05$ , Teste de Wilcoxon versus Cetoprofeno 100 mg.

Quando analisados os valores referente ao edema e trismo, não houve diferença estatisticamente significativa nas somas das distâncias lineares médias entre os dois medicamentos estudados ( $P > 0,05$ ). O edema teve seu pico máximo aumentado durante o segundo dia de forma significativa, e não retornou à medida basal após o sétimo dia para ambos os tratamentos ( $P < 0,05$ ). Com relação à abertura bucal máxima, houve diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,05$ ) entre os períodos pré-operatório (basal) e pós-operatório (48 horas e 7 dias) para ambos os tratamentos. Por outro lado, não houve diferença significativa quando foram comparados os medicamentos do estudo ( $p > 0,05$ ). Outro parâmetro avaliado e que não apresentou diferença significativa entre os voluntários quando estes fizeram uso dos medicamentos cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia vs cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia foi a qualidade de cicatrização. Nenhuma reação adversa do uso de qualquer solução anestésica ou medicamento foi observada pelo cirurgião ou relatada pelos voluntários durante e após as cirurgias. Também não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao tempo de ação do anestésico local articaína 4% com adrenalina 1:200.000, quantidade de tubetes utilizados em cada extração e qualidade da anestesia. Além disso, durante todas as cirurgias não foram observados picos hipertensivos nos registros das pressões arteriais sistólica, diastólica e média. Saturação de oxigênio, frequência cardíaca e índice de sangramento não se alteraram significativamente ao longo das cirurgias (Tabela 4).

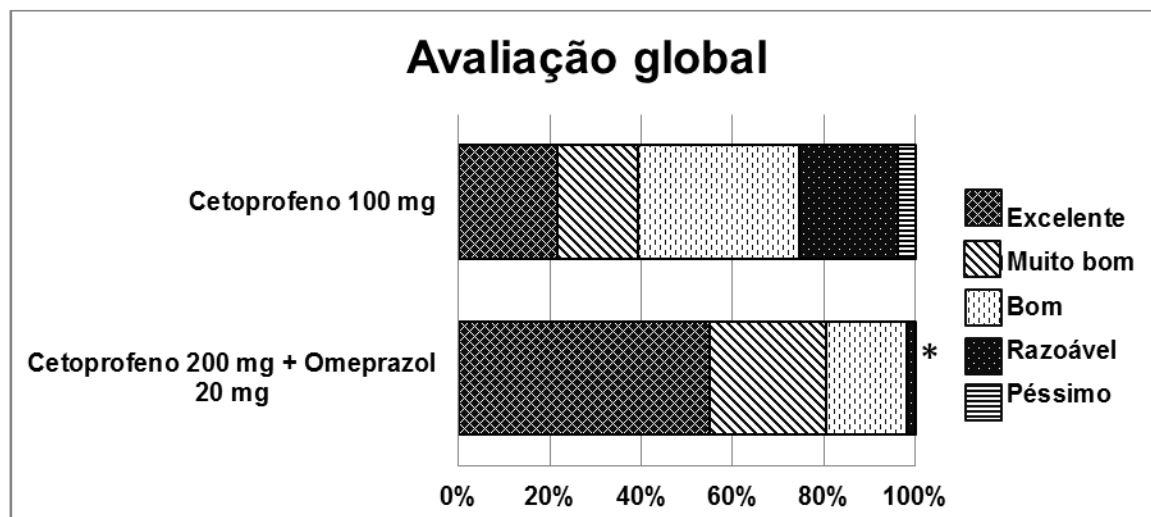
**Tabela 4.** Distribuição da amostra e parâmetros intraoperatórios de 50 voluntários submetidos a cirurgias dos dois terceiros molares inferiores em dois momentos distintos.

Parâmetros	Cetoprofeno 100 mg	Cetoprofeno 200 mg + Omeprazol 20 mg
Idade (anos)	24 ± 5	
Masculino	17 (34%)	
Feminino	33 (66%)	
Anestésico local (tubetes)	1.5 [0]	1.5 [0]
Duração da cirurgia (min)	19.3 ± 5.8	21.0 ± 7.7
Início de ação do anestésico local (s)	116 ± 48	113 ± 47
Qualidade da anestesia (1 a 3)	1 [0]	1 [0]
Dificuldade da cirurgia (1 a 3)	3 [1]	3 [1]
Sangramento transoperatório (1 a 3)	1 [0]	1 [0]
Avaliação da cicatrização (1 a 3)	1 [0]	1 [0]
Abertura bucal pré-operatória (mm)	47.3 ± 7.7	46.2 ± 6.7
Abertura bucal 2. <sup>o</sup> dia pós-operatório (mm)	29.9 ± 8.3 <sup>#</sup>	28.1 ± 7.1 <sup>#</sup>
Abertura bucal 7. <sup>o</sup> dia pós-operatório (mm)	38.4 ± 8.8 <sup>#</sup>	37.1 ± 9.4 <sup>#</sup>
Medida facial pré-operatória	378.5 ± 24.0	377.7 ± 21.4
Edema facial 2. <sup>o</sup> dia pós-operatório (mm)	398.1 ± 23.2 <sup>#</sup>	394.6 ± 21.9 <sup>#</sup>
Edema facial 7. <sup>o</sup> dia pós-operatório (mm)	386.1 ± 23.8 <sup>#</sup>	383.8 ± 22.4 <sup>#</sup>
Temperatura corporal pré-operatória (°C)	36.02 ± 0.77	36.06 ± 0.17
Temperatura corporal 2. <sup>o</sup> dia pós-operatório (°C)	36.09 ± 0.55	36.36 ± 1.10
Temperatura corporal 7. <sup>o</sup> dia pós-operatório (°C)	35.57 ± 0.50	36.00 ± 0

Resultados apresentados com ± indicam média ± desvio padrão, números apresentados com [ ] indicam mediana e intervalo interquartil. \* versus cetoprofeno 100 mg e # versus período pós-operatório.

Houve diferenças estatisticamente significativas observadas entre as avaliações globais dos voluntários para cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia e o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia. De acordo com as avaliações globais pós-operatórias dos voluntários, cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia foi classificado como muito bom ou excelente para o controle da dor, edema e trismo pós-operatórios, significativamente mais bem avaliado quando comparado ao cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia ( $p = 0,0001$ ) (**Figura 4**).





**Figura 4.** Avaliação global dos voluntários sobre a eficácia do cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia e do cetoprofeno 200 mg + Omeprazol 20 mg uma vez ao dia após o sétimo dia pós-operatório por meio de um questionário com 5 possibilidades de resposta (n = 50). As possibilidades do questionário foram “excelente,” “muito bom,” “bom,” “razoável,” ou “péssimo”. \* versus cetoprofeno 100 mg ( $p \leq 0.05$ ).

## DISCUSSÃO

Propusemos neste estudo a participação de 50 indivíduos regularmente cadastrados na FOB-USP, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Bauru. O cálculo da amostra foi baseado em comparação pareada entres os grupos adotando-se como variável primária a analgesia (com base em estudos anteriores), nível de significância de 5% e poder do teste de 80%. Com estes parâmetros chegou-se a uma amostra mínima de 50 casos. Contando com possíveis perdas estabeleceu-se a amostra em 54 voluntários.

Este estudo randomizado, duplo-cego e cruzado, investigou a eficácia clínica do controle da dor, edema e trismo pós-operatórios utilizando o AINE cetoprofeno nas apresentações de 100 mg duas vezes ao dia e do cetoprofeno de 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, durante 4 dias, por via enteral após as extrações de dois terceiros molares inferiores no mesmo voluntário, sob anestesia local, em dois momentos cirúrgicos distintos. Como método de avaliação da dor aguda pós-operatória, alguns pesquisadores utilizam escalas visuais analógicas, nas quais os pacientes relatam a avaliação da modulação da intensidade de sua dor

(BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; TRINDADE et al., 2011, 2012; QUIDING et al., 2013). Corroborando nosso estudo, que utilizou a escala visual analógica para determinar a intensidade de dor pós-operatória, o medicamento cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, teve o efeito analgésico superior quando comparado com o cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia, com diferença estatisticamente significativa no controle da dor, principalmente nos períodos de 1, 5, 7, 8, 10, 12, 18, 24, 48 e 72 h pós-operatórias.

A eficácia do cetoprofeno 100 mg também já foi comparado com a Metilprednisolona 1mg/kg no controle da dor após a cirurgia de terceiros molares, ocorrendo o pico máximo de intensidade da dor dentro das primeiras 12 horas, com o uso de ambas as drogas (LEONE et al., 2007). Apesar de existirem diferenças estatisticamente significativas nos escores de dor em nosso estudo, os resultados apontaram que o cetoprofeno 100 mg apresentou a maior intensidade de dor no período de 10 h pós-operatória. No entanto, vale destacar que para ambos os medicamentos avaliados, o controle da dor foi satisfatório, uma vez que os pacientes relataram menos de 20 mm no escore da EAV, o que reflete em dor leve segundo os autores Hawker e colaboradores (HAWKER et al., 2011).

Dor, edema e trismo decorrentes da extração de terceiros molares geralmente são influenciados por algumas variáveis, tais como o tempo de cirurgia, medicação, cuidados pós-operatórios e manipulação dos tecidos (TROULLOS et al., 1990; GRAZIANI et al., 2006). Os dados deste estudo revelaram que a duração da cirurgia foi semelhante quando os pacientes receberam cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia e cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia, sem diferença estatisticamente significante, o que demonstra a confiabilidade do modelo experimental utilizado neste estudo, no qual os pacientes foram submetidos à mesma magnitude de trauma cirúrgico.

Já o edema derivado das exodontias de terceiros molares inferiores apresenta intensidade máxima após 48 horas do procedimento cirúrgico (TROULLOS et al., 1990). Da mesma forma, neste estudo o edema teve seu pico máximo durante o segundo dia pós-operatório como no trabalho supracitado. Após somar as medidas lineares de edema e trismo de 48 horas e 7 dias do pós-operatório e compará-las com a medida basal, os dados demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos. Isto revela que

---

houve padronização do trauma cirúrgico em ambos os lados operados e que cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia e cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia foram equificazes no controle do edema e trismo pós-operatórios. Outra variável amplamente utilizada para prever a dificuldade de extração dos terceiros molares inferiores e que influencia no nível do trauma cirúrgico é a classificação de Pell e Gregory, que é baseada em suas relações espaciais com o ramo ascendente da mandíbula e com o plano oclusal (GARCIA et al., 2000). Em nosso estudo, apesar da maioria dos terceiros molares inferiores serem classificados como IA (n = 24) segundo Pell e Gregory e na posição vertical (n = 27) segundo Winter, houve elevado nível de dificuldade cirúrgica, haja vista a necessidade da realização de osteotomia e odontosecção na grande maioria dos elementos dentais (n = 62) devido à dilaceração e divergência radicular, além do grau de impactação, culminando com um maior trauma cirúrgico e conseqüentemente um aumento do edema e trismo no pós-operatório.

Esta eficácia clínica do cetoprofeno no controle da dor pós-operatória após extrações de terceiros molares tem sido amplamente descrita em ensaios clínicos (HERSH, 1991; BJORNSSON; HAANAES; SKOGLUND, 2003; B RIOUS et al., 2012). O uso de 75 mg de cetoprofeno e 1000 mg de paracetamol foi comparado, mostrando menores níveis de dores relatadas pelos pacientes que receberam o AINE cetoprofeno, demonstrando que mesmo em doses mais baixas o cetoprofeno é eficaz no controle da dor pós-operatória (BJORNSSON; HAANAES; SKOGLUND, 2003). Outro parâmetro utilizado para definir a intensidade da dor pós-operatória dos pacientes foi por meio da quantidade de consumo da medicação de socorro (paracetamol 750 mg). Este achado vai ao encontro de muitos estudos que avaliam a necessidade do paciente em utilizar a medicação de socorro, demonstrando assim a eficácia do medicamento na modulação da dor (MEHLISCH et al., 1984; ANTILA et al., 1992; LIPORACI.JUNIOR, 2012). Na administração dos medicamentos, quando os voluntários receberam cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia, consumiram maior quantidade de medicação de socorro em comparação com o uso do cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia ( $p = 0.0026$ ). Pode-se considerar que cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia teve efeito analgésico menos eficaz quando comparado ao cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, fazendo com que os voluntários ingerissem maior quantidade de medicação de socorro para diminuir a dor pós-operatória. O tempo médio em horas que os voluntários

---

consumiram a primeira medicação de socorro quando ingeriram cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia foi de 5 horas e 7 horas quando fizeram uso de cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia ( $P = 0,53$ ).

Ao contrário do nosso estudo, Pouchain e colaboradores compararam o efeito de 100 mg da nimesulida e do cetoprofeno sobre parâmetros inflamatórios relacionados à remoção cirúrgica de terceiros molares. Da mesma forma que no presente estudo, ambos os medicamentos foram administrados imediatamente após o procedimento cirúrgico, porém o uso de medicamentos de socorro para controle da dor foi considerado desnecessário pelos voluntários (POUCHAIN et al., 2015). Os dados mostraram que embora o alívio completo da dor não tenha sido observado, o nível de dor foi tolerável aos pacientes.

Em contraste, o padrão de administração de diversos AINEs, incluindo o cetoprofeno, foi avaliado em pacientes submetidos à cirurgia para extração de terceiros molares impactados. Observou-se que 75% dos voluntários consumiram a medicação de socorro durante o início precoce da dor (3 horas após o procedimento cirúrgico) e que 24% dos voluntários consumiram a medicação de socorro imediatamente após o procedimento cirúrgico (LEVRINI et al., 2008). Em nosso estudo, quando os pacientes fizeram uso de cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia, eles utilizaram significativamente mais medicação de socorro em comparação a quando consumiram cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia (76 vs. 50% respectivamente,  $P = 0.001$ ).

É particularmente importante para o clínico conhecer quais AINEs apresentam maior risco de complicações gastrointestinais. Em meta-análise realizada para avaliar o risco de complicações gastrointestinais graves associadas a 12 AINEs comumente usados cronicamente, o ibuprofeno representou o menor risco de toxicidade gastrointestinal. Em contraste, o risco relativo (RR) de alguns AINEs em comparação ao ibuprofeno ( $RR = 1$ ) atingiu valores de até 3,8 (piroxicam) e 4,2 (cetoprofeno) (HENRY et al., 1996). O medicamento cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg é novo no mercado, sendo indicado para o tratamento sintomático de artrite reumatóide e osteoartrite, em pacientes que apresentam risco de desenvolver úlcera ou erosões no estômago, duodeno ou outra parte do intestino com o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais.

Um estudo avaliou se o efeito de uma dose de omeprazol alteraria a farmacocinética do cetoprofeno revestido entericamente e determinou que não

---

houve influências significativas na absorção do fármaco (SAEED; CAILLÉ, 1994). Assim, o omeprazol não afeta a taxa de fluxo hepático, e é também um agente mais direto para a inibição da produção de ácido gástrico, oferecendo vantagens para o estudo do efeito da acidez gástrica sobre a liberação de produtos com revestimento entérico (ANDERSSON, 1991). Após a administração do anestésico local e de ambos os fármacos do estudo, nenhuma reação adversa foi relatada pelos voluntários. Isto pode ser devido ao fato de que os AINEs administrados foram por um curto período de tempo, além dos pacientes não possuírem nenhuma doença de base, discrasias sanguíneas ou alergia medicamentosa. Todos os parâmetros hemodinâmicos, índice de sangramento e qualidade de cicatrização se mantiveram dentro dos padrões de normalidade e não apresentaram diferença estatisticamente significativa em ambos os medicamentos avaliados. Partindo do pressuposto de que alguns métodos para avaliação da dor contribuem para pesquisas que adotam este tipo de modelo de estudo, a avaliação global é uma ferramenta muito utilizada oferecendo uma visão holística da eficácia dos medicamentos na concepção geral do paciente (BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; TRINDADE et al., 2012). Deste modo, o medicamento deste estudo cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg foi considerado significativamente superior para o controle da dor pós-operatória, recebendo a classificação de muito bom ou excelente na avaliação global dos voluntários operados.

Além disso, em relação a outros trabalhos do nosso grupo de estudo que avaliaram diferentes AINEs, o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia foi o medicamento mais eficiente no controle da dor pós-operatória derivada das extrações de terceiros molares inferiores, alcançando os menores escores na EAV quando comparado com outros medicamentos avaliados (COLOMBINI et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; TRINDADE et al., 2011, 2012; CALVO et al., 2016).

Após a análise dos resultados do presente estudo, nota-se que quando os voluntários utilizaram cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, relataram significativamente menos dor em vários períodos pós-cirúrgicos e consumiram menos medicação de socorro (paracetamol 750 mg) durante todo o estudo comparado ao cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia. Além disso, as avaliações dos medicamentos no controle da dor após as exodontias por parte dos voluntários foram significativamente mais favoráveis ao cetoprofeno 200 mg +

---

---

omeprazol 20 mg uma vez ao dia. Para o controle do edema e trismo, os tratamentos farmacológicos apresentaram resultados semelhantes. Logo, é possível concluir que cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg, uma vez ao dia, apresentou melhores resultados no controle da dor após as extrações de terceiros molares inferiores quando comparado a cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia.

## REFERÊNCIAS

- Akural, E. I., V. Järvimäki, A. Länsineva, A. Niinimaa and S. Alahuhta (2009). "Effects of combination treatment with ketoprofen 100 mg + acetaminophen 1000 mg on postoperative dental pain: a single-dose, 10-hour, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled clinical trial." Clin Ther **31**(3): 560-568.
- Andersson, T. (1991). "Omeprazole Drug Interaction Studies." Clin. Pharmacokinet **40**(7): 195-212.
- Antila, H., R. Lehtinen, I. Heinaro, A. Länsineva and M. Salonen (1992). "Successful pain management by Finnish oral surgeons. A clinical follow-up study." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **74**(1): 19-23.
- Arteagoitia, I., A. Diez, L. Barbier, G. Santamaria and J. Santamaria (2005). "Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **100**(1): e11-18.
- B Riou , P. Plaisance, F. Lecomte, L. Soulat, P. Orcel and J. X. Mazoit (2012). "Comparison of two doses of ketoprofen to treat pain: a double-blind, randomized, noninferiority trial." Fundam Clin Pharmacol **28**(1): 20-28.
- Balzanelli, B. and D. C. Lorenzi (1996). "Efficacy and tolerability 80 mg granulated ketoprofen lysine salt in posttraumatic orodental pain." Minerva Stomatol. **45**(2): 53-59.
- Benetello, V., F. C. Sakamoto, F. P. Giglio, V. T. Sakai, A. M. Calvo, K. C. Modena, B. L. Colombini, T. J. Dionisio, J. R. Lauris, F. A. Faria and C. F. Santos (2007). "The selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors valdecoxib and piroxicam induce the same postoperative analgesia and control of trismus and swelling after lower third molar removal." Braz J Med Biol Res **40**(8): 1133-1140.
- Bjornsson, G. A., H. R. Haanaes and L. A. Skoglund (2003). "Ketoprofen 75 mg qid versus acetaminophen 1000 mg qid for 3 days on swelling, pain, and other postoperative events after third-molar surgery." J Clin Pharmacol **43**(3): 305-314.
-

- Borsarelli, C. D., S. E. Braslavsky, S. Sortino, G. Marconi and S. Monti (2000). "Photodecarboxylation of ketoprofen in aqueous solution. A time-resolved laser-induced optoacoustic study." Photochem Photobiol **72**(2): 163-171.
- Calvo, A. M., D. T. Brozoski, F. P. Giglio, P. Z. Goncalves, E. Sant'ana, T. J. Dionisio, J. R. Lauris and C. F. Santos (2012). "Are antibiotics necessary after lower third molar removal?" Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **114**(5 Suppl): S199-208.
- Calvo, A. M., M. T. Prado, T. J. Dionisio, M. P. Marques, D. T. Brozoski, V. L. Lanchote, F. A. Faria and C. F. Santos (2016). "Effective method for the detection of piroxicam in human plasma using HPLC." Braz Oral Res **30**(1).
- Calvo, A. M., V. T. Sakai, F. P. Giglio, K. C. Modena, B. L. Colombini, V. Benetello, F. C. Sakamoto, T. M. Freire, T. J. Dionisio, J. R. Lauris, A. S. Trindade, Jr., F. A. Faria and C. F. Santos (2007). "Analgesic and anti-inflammatory dose-response relationship of 7.5 and 15 mg meloxicam after lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study." Int J Oral Maxillofac Surg **36**(1): 26-31.
- Christensen, K. S. and G. D. Cawkwell (2004). "Valdecoxib versus rofecoxib in acute postsurgical pain: results of a randomized controlled trial." J Pain Symptom Manage **27**(5): 460-470.
- Colombini, B. L., K. C. Modena, A. M. Calvo, V. T. Sakai, F. P. Giglio, T. J. Dionisio, A. S. Trindade, Jr., J. R. Lauris and C. F. Santos (2006). "Articaine and mepivacaine efficacy in postoperative analgesia for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **102**(2): 169-174.
- Cooper, S. A. (1984). "Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain." Am J Med **13**(77): 70-77.
- Daniels, S. E., P. J. Desjardins, S. Talwalker, D. P. Recker and K. M. Verburg (2002). "The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetaminophen after oral surgery." J Am Dent Assoc **133**(5): 611-621; quiz 625.
- Garcia, A. G., F. G. Sampedro, J. G. Rey, P. G. Vila and M. S. Martin (2000). "Pell-Gregory classification is unreliable as a predictor of difficulty in extracting impacted lower third molars." Br J Oral Maxillofac Surg **38**(6): 585-587.
- Gonzalez-Martinez, R., M. D. Jovani-Sancho and I. Cortell-Ballester (2016). "Does Psychological Profile Influence Third Molar Extraction and Postoperative Pain?" J Oral Maxillofac Surg.
- Graziani, F., F. D'Aiuto, P. G. Arduino, M. Tonelli and M. Gabriele (2006). "Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial." Int J Oral Maxillofac Surg **35**(3): 241-246.
- Gregorio, L. V., F. P. Giglio, V. T. Sakai, K. C. Modena, B. L. Colombini, A. M. Calvo, C. R. Sipert, T. J. Dionisio, J. R. Lauris, F. A. Faria, A. S. Trindade Junior and C.
-

F. Santos (2008). "A comparison of the clinical anesthetic efficacy of 4% articaine and 0.5% bupivacaine (both with 1:200,000 epinephrine) for lower third molar removal." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **106**(1): 19-28.

Hawker, G. A., S. Mian, T. Kendzerska and M. French (2011). "Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP)." Arthritis Care Res (Hoboken) **63 Suppl 11**: S240-252.

Henry, D., L. L. Lim, L. A. Garcia Rodriguez, S. Perez Gutthann, J. L. Carson, M. Griffin, R. Savage, R. Logan, Y. Moride, C. Hawkey, S. Hill and J. T. Fries (1996). "Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis." Bmj **312**(7046): 1563-1566.

Hersh, E. V. (1991). "The efficacy and safety of ketoprofen in postsurgical dental pain." Compend. Of Educat. Dent **12**(4): 234-238.

Hersh, E. V., L. M. Levin, D. Adamson, S. Christensen, T. A. Kiersch, R. Noveck, G. Watson, 2nd and J. A. Lyon (2004). "Dose-ranging analgesic study of Prosorb diclofenac potassium in postsurgical dental pain." Clin Ther **26**(8): 1215-1227.

Kaczmarzyk, T., J. Wichlinski, J. Stypulkowska, M. Zaleska and J. Woron (2010). "Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial." J Oral Maxillofac Surg **39**(1): 647-652.

Kummer, C. L. and T. C. R. B. Coelho (2002). "Cyclooxygenase-2 Inhibitors Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs: Current Issues." Rev Bras Anestesiol **52**(4): 498 - 512.

Leone, M., O. Richard, F. Antonini, S. Rousseau, W. Chabaane, L. Guyot and C. Martin (2007). "Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a randomized controlled study." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **103**(1): 7-9.

Levrini, L., M. Carraro, S. Rizzo, S. Salgarello, E. Bertelli, G. A. Pelliccioni, V. Garau, M. Bandettini, S. Caputi, A. Lörincz and A. Szûcs (2008). "Prescriptions of NSAIDs to patients undergoing third molar surgery: an observational, prospective, multicentre survey." Clin Drug Investig **28**(10): 657-668.

Liporaci Junior, J. L. (2012). "Assessment of preemptive analgesia efficacy in surgical extraction of third molars." Rev Bras Anestesiol **62**(4): 502-510.

McGrath, C., M. B. Comfort, E. C. Lo and Y. Luo (2003). "Changes in life quality following third molar surgery--the immediate postoperative period." Br Dent J **194**(5): 265-268; discussion 261.

---



- Mehlich, D., L. Frakes, M. B. Cavaliere and M. Gelman (1984). "Double-blind parallel comparison of single oral doses of ketoprofen, codeine, and placebo in patients with moderate to severe dental pain." J Clin Pharmacol **24**(11-12): 486-492.
- Monaco, G., C. Staffolani, M. R. Gatto and L. Checchi (1999). "Antibiotic therapy in impacted third molar surgery." Eur J Oral Sci **107**(6): 437-441.
- Naclério-Homem, M. G., M. C. Deboni and A. Rapoport (2009). "Effects of ketoprofen and diclofenac potassium on blood coagulation tests after removal of third molars." Quintessence Int **40**(4): 321-325.
- Pouchain, E. C., F. W. Costa, T. P. Bezerra and E. C. Soares (2015). "Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study." Int J Oral Maxillofac Surg **44**(7): 876-884.
- Quiding, H., B. Jonzon, O. Svensson, L. Webster, A. Reimfelt, A. Karin, R. Karlsten and M. Segerdahl (2013). "TRPV1 antagonistic analgesic effect: a randomized study of AZD1386 in pain after third molar extraction." Pain **154**(6): 808-812.
- Saeed, A. and G. Caillé (1994). "Enteric-Coated Ketoprofen Products in Humans with or Without Coadministration of Omeprazole and Comparison with Dissolution Findings." Pharmac. Research **11**(11): 1669-1672.
- Santos, C. F., K. C. Modena, F. P. Giglio, V. T. Sakai, A. M. Calvo, B. L. Colombini, C. R. Sipert, T. J. Dionisio, F. A. Faria, A. S. Trindade, Jr. and J. R. Lauris (2007). "Epinephrine concentration (1:100,000 or 1:200,000) does not affect the clinical efficacy of 4% articaine for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study." J Oral Maxillofac Surg **65**(12): 2445-2452.
- Seymour, R. A., P. J. Kelly and J. E. Hawkesford (1996). "The efficacy of ketoprofen and paracetamol (acetaminophen) in postoperative pain after third molar surgery." Br J Clin Pharmacol **41**(6): 581-585.
- Sisk, A. L. (1986). "Comparison of etidocaine and lidocaine for control of intra- and post-operative bleeding and pain." J Oral Maxillofac Surg **44**(1): 16-20.
- Sisk, A. L., W. B. Hammer, D. W. Shelton and E. D. Joy, Jr. (1986). "Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon." J Oral Maxillofac Surg **44**(11): 855-859.
- Smith, J. B. and A. L. Willis (1971). "Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets." Nat New Biol **23**(231): 235-237.
- Trindade, P. A., F. P. Giglio, B. L. Colombini-Ishikiriyama, A. M. Calvo, K. C. Modena, D. A. Ribeiro, T. J. Dionisio, D. T. , J. R. Lauris, F. A. Faria and C. F. Santos (2011). "Comparison of oral versus sublingual piroxicam during postoperative pain management after lower third molar extraction." Int J Oral Maxillofac Surg **40**(3): 292-297.
-

- Trindade, P. A., F. P. Giglio, B. L. Colombini-Ishikiriama, A. M. Calvo, K. C. Modena, D. A. Ribeiro, T. J. Dionisio, D. T. Brozoski, J. R. Lauris, F. A. Faria and C. F. Santos (2012). "Sublingual ketorolac and sublingual piroxicam are equally effective for postoperative pain, trismus, and swelling management in lower third molar removal." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **114**(1): 27-34.
- Troullos, E. S., K. M. Hargreaves, D. P. Butler and R. A. Dionne (1990). "Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus." J Oral Maxillofac Surg **48**(9): 945-952.
- ÜSTÜN, S. Y., O. Erdogan, E. Esen and E. D. Karsli (2003). "Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **96**(5): 535-539.
- Ustun, Y., O. Erdogan, E. Esen and E. D. Karsli (2003). "Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **96**(5): 535-539.
- Vane, J. R. (1971). "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs." Nat New Biol **231**(25): 232-235.
- Velásquez, G. C., L. A. S. Cruz and M. A. Espinoza (2014). "Ketoprofen is more effective than diclofenac after oral surgery when used as a preemptive analgesic: a pilot study." J Oral Facial Pain Headache **28**(2): 153-158.
- 
-

## **3 DISCUSSÃO**

---

---



### **3 DISCUSSÃO**

O modelo deste estudo, que avaliou a eficácia clínica do cetoprofeno em duas doses e com tempo de administração distintos foi escolhido, pois otimiza as características de uma investigação ideal para a dor pós-operatória proveniente das extrações dos terceiros molares inferiores em posições semelhantes, sendo executado e padronizado ao longo de muitos anos conforme os trabalhos do nosso grupo de estudo (COLOMBINI et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; SANTOS et al., 2007; GREGORIO et al., 2008; TRINDADE et al., 2011; CALVO et al., 2012; TRINDADE et al., 2012; SENES et al., 2015; CALVO et al., 2016; WECKWERTH et al., 2016a).

A compreensão de algumas propriedades farmacocinéticas do cetoprofeno nos permite entender melhor sua eficácia no controle da dor, edema e trismo em voluntários submetidos a este tipo de trauma cirúrgico. Enquanto o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg atinge sua concentração máxima plasmática após 5 horas da administração por via enteral, o cetoprofeno 100 mg obtém os níveis plasmáticos máximos dentro de 60 a 90 minutos posteriormente a ingestão enteral, sendo a sua meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 2 horas (Bula farmacológica Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, 2013).

Um estudo seguindo o modelo randomizado, duplo-cego e cruzado comparou os efeitos inflamatórios da nimesulida e do cetoprofeno 100 mg relacionados à extração de terceiros molares inferiores. Os voluntários do grupo do cetoprofeno 100 mg relataram o pico máximo de dor no período das 12 horas pós-operatória com um escore de 30 mm na escala analógica visual. Já o grupo da nimesulida 100 mg obtiveram o pico máximo de dor no período das 6 horas após o término da cirurgia com um escore de 25 mm (POUCHAIN et al., 2015).

Corroborando trabalho de Pouchain e colaboradores, um outro estudo investigou a eficácia do cetoprofeno 100 mg versus a Metilprednisolona 1mg/kg no controle da dor após a cirurgia de terceiros molares, e o pico máximo de intensidade da dor ocorreu exatamente dentro das primeiras 12 horas pós-operatória, com o uso de ambas as drogas (LEONE et al., 2007).

---

Os resultados de nosso estudo também foram semelhantes aos achados de Pouchaim e Leone, onde os voluntários quando fizeram o uso do cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia relataram o pico máximo de dor no período das 10 horas pós-operatória, porém esta queixa algica alcançou um escore de apenas 20 mm na escala analógica visual representando uma dor leve segundo Hawker e colaboradores (HAWKER et al., 2011).

Em contrapartida quando os voluntários fizeram uso de cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, eles relataram o pico máximo algico mais cedo, entre 4 e 5 horas pós-operatórias, no entanto este pico de dor ficou abaixo de 10 mm na escala analógica visual. Ainda, cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, como demonstrado nos resultados supracitados, foi significativamente mais eficaz no controle da dor após extrações de terceiros molares inferiores nos períodos de 1, 5, 7, 8, 10, 12, 18, 24, 48 e 72 h pós-operatórias ( $P < 0.05$ ).

Outro parâmetro utilizado para definir a intensidade da dor pós-operatória foi através da quantidade de consumo da medicação de socorro (paracetamol 750 mg). Os voluntários quando fizeram o uso dos comprimidos de cetoprofeno anotavam em uma outra escala analógica visual o nível de dor no momento do consumo da medicação de socorro. O tempo médio em horas que os voluntários consumiram a primeira medicação de socorro quando ingeriram o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg foi de 5 horas, exatamente o período que ocorreu o pico máximo algico na avaliação subjetiva da dor pós-operatória (escala visual analógica). Por outro lado, o tempo médio em que os voluntários que receberam cetoprofeno 100 mg consumiram a primeira medicação de socorro foi de 7 horas, 3 horas mais cedo quando relataram o pico máximo e dor. Ainda os voluntários que receberam o cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia consumiram uma maior quantidade de medicação de socorro em comparação com o uso do cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia ( $p = 0.0026$ ). Pode-se considerar que o cetoprofeno 100 mg administrado duas vezes ao dia teve um efeito analgésico menos eficaz quando comparado ao cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg administrado uma vez ao dia, fazendo com que os voluntários ingerissem uma maior quantidade de medicação de socorro para diminuir a dor pós-operatória.

---

Ao contrário do nosso estudo, os voluntários do trabalho de Pouchain e colaboradores consideraram desnecessário o uso de medicamentos de socorro, mesmo relatando um escore de dor maior na escala analógica visual quando comparado com o nosso estudo. Os dados mostraram que embora o alívio completo da dor não tenha sido observado, o nível de dor foi tolerável aos pacientes do estudo. Em contraste, o padrão de administração de diversos AINEs, incluindo o cetoprofeno foi avaliado em pacientes submetidos à cirurgia para extração de terceiros molares impactados e foi observado que 75% dos voluntários consumiram a medicação de socorro durante o início precoce da algia (3 horas após o procedimento cirúrgico) e que 24% dos voluntários consumiram a medicação de socorro imediatamente após o procedimento cirúrgico (LEVRINI et al., 2008). Em nosso estudo, como relatado, os pacientes quando fizeram o uso do cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia utilizaram significativamente mais medicação de socorro comparado quando consumiram o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia (76 vs. 50% respectivamente,  $P < 0,001$ ).

Outros fatores que interferem nos níveis de dor, edema e trismo pós-operatório nas exodontias de terceiro molares inferiores é o grau de dificuldade encontrado na cirurgia. Este grau de dificuldade está intimamente relacionado com a posição do elemento dental em relação ao ramo ascendente da mandíbula e ou a estruturas anatômicas nobres adjacentes, nível de impactação, qualidade e densidade óssea, divergências radiculares e ainda se haverá necessidade de uma abordagem cirúrgica mais extensa e conseqüentemente um descolamento mucoperiosteal maior, com ou sem osteotomia e odontosecção (GRAZIANI et al., 2006; CALVO et al., 2007; SENES et al., 2015). Em nosso estudo devido o modelo utilizado ser com terceiros molares inferiores em posições semelhantes houve uma padronização do grau de dificuldade cirúrgica. Apesar da maioria dos terceiros molares inferiores serem classificados como IA (n = 24) segundo Pell e Gregory e na posição vertical (n = 27) segundo Winter, houve um elevado nível de dificuldade cirúrgica haja vista a necessidade da realização de osteotomia e odontosecção na grande maioria dos elementos dentais (n = 62) devido à dilaceração e divergência radicular, além do grau de impactação, culminando com um trauma cirúrgico maior e conseqüentemente aumento do edema e trismo no pós-operatório. Os resultados deste estudo revelou que o edema dos voluntários apresentou intensidade máxima

---

após 48 horas do procedimento cirúrgico, corroborando os achados de diversos estudos (TROULLOS et al., 1990; TRINDADE et al., 2011, 2012; VELÁSQUEZ; CRUZ; ESPINOZA, 2014; POUCHAIN et al., 2015). Também foi observado que não houve diferença estatística significativa entre os medicamentos após somarmos as medidas lineares do edema e trismo de 48 horas e 7 dias do pós-operatório e comparar com a medida basal (lado direito e esquerdo da face), isto nos revela que houve mais vez a padronização do trauma cirúrgico em ambos os lados operados e que tanto o cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia quanto o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia foram equifícazes no controle do edema e trismo pós-operatórios.

O tempo de duração da cirurgia também é outro fator que influencia os níveis de dor, edema e trismo pós-operatório (TROULLOS et al., 1990; GRAZIANI et al., 2006). Os dados deste estudo revelou que a duração da cirurgia foi semelhante quando os pacientes receberam cetoprofeno 200 mg + omeprazol de 20 mg uma vez ao dia e cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia, sem diferença estatisticamente significativa, o que demonstra a confiabilidade do modelo experimental utilizado neste estudo, no qual os pacientes foram submetidos à mesma magnitude de trauma cirúrgico.

Sabe-se que o anti-inflamatório não esteroide cetoprofeno demonstra eficácia no controle da dor pós-operatória mesmo em doses mais baixas (BJORNSSON; HAANAES; SKOGLUND, 2003). No entanto, seu uso crônico está associado ao maior risco de reações adversas, como complicações gastrintestinais, hepáticas e eventos adversos renais (BALZANELLI; DE LORENZI, 1996; LEVRINI et al., 2008; NACLÉRIO-HOMEM; DEBONI; RAPOPORT, 2009).

Uma meta-análise realizada para avaliar o risco de complicações gastrintestinais graves associadas a 12 AINEs comumente usados cronicamente, apontou o cetoprofeno como um risco relativo (RR) de 4,2, enquanto o piroxicam atingiu valores de 3,8 e o Ibuprofeno de 1,0 (HENRY et al., 1996). Devido às complicações gastrintestinais, o medicamento cetoprofeno 200 mg associado ao omeprazol de 20 mg surgiu para o tratamento em pacientes que apresentam risco de desenvolver úlcera ou erosões no estômago, duodeno ou outra parte do intestino com o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais. Este medicamento é composto por

---



grânulos de omeprazol gastrorresistentes a fim de que o mesmo não sofra ação da degradação no estômago, sendo gradualmente absorvido durante a passagem dos microgrânulos do estômago para o intestino. Encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas, difundindo-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos, além de atravessar a barreira placentária e hematoencefálica.

Um estudo avaliou se o efeito de uma dose de omeprazol alteraria a farmacocinética do cetoprofeno revestido entericamente e determinou que não houve influências estatísticas na absorção do fármaco (SAEED; CAILLÉ, 1994). Assim, o omeprazol não afeta a taxa de fluxo hepático, e é também um agente mais direto para a inibição da produção de ácido gástrico, oferecendo vantagens para o estudo do efeito da acidez gástrica sobre a liberação de produtos com revestimento entérico (ANDERSSON, 1991). Após a administração do anestésico local e de ambos os fármacos do estudo, nenhuma reação adversa foi relatada pelos voluntários. Isto pode ser devido ao fato de que os AINEs administrados foram por um curto período de tempo, além dos pacientes não possuírem nenhuma doença de base, discrasias sanguíneas ou alergia medicamentosa. Todos os padrões hemodinâmicos, índice de sangramento e qualidade de cicatrização se mantiveram dentro dos padrões de normalidade e não apresentaram diferença estatística significativa em ambos medicamentos avaliados. Partindo do pressuposto de que alguns métodos para avaliação da dor contribuem para pesquisas que adotam este tipo de modelo de estudo, a avaliação global é uma ferramenta muito utilizada oferecendo uma visão holística da eficácia dos medicamentos na concepção geral do paciente (BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; TRINDADE et al., 2012). Deste modo, o medicamento deste estudo cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg foi considerado significativamente superior para o controle da dor pós-operatória, recebendo a classificação de muito bom ou excelente na avaliação global dos voluntários operados.

Além disso, em comparação com outros trabalhos do nosso grupo de estudo avaliando diferentes AINEs, o cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg apresentou os valores mais baixos de dor na escala visual analógica quando comparado com outros fármacos avaliados (piroxicam, valdecoxibe, etoricoxibe, meloxicam,

---

---

cetorolaco, naproxeno) (COLOMBINI et al., 2006; BENETELLO et al., 2007; CALVO et al., 2007; TRINDADE et al., 2011, 2012; CALVO et al., 2016).

Sintetizando os resultados do presente estudo, nota-se que quando os voluntários utilizaram cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, relataram significativamente menos dor em vários períodos pós-cirúrgicos e consumiram menos medicação de socorro (paracetamol 750 mg) durante todo o estudo comparado a cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia. Além disso, as avaliações dos medicamentos no controle da dor após as exodontias por parte dos voluntários foram significativamente mais favoráveis ao cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg administrado uma vez ao dia. Para o controle do edema e trismo, os tratamentos farmacológicos apresentaram resultados semelhantes. Logo, é possível concluir que cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg, uma vez ao dia, apresentou melhores resultados no controle da dor após as extrações de terceiros molares inferiores quando comparado ao cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia.

## **4 CONCLUSÃO**

---

---



## 4 CONCLUSÃO

Diante dos resultados supracitados, é possível concluir que cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia foi significativamente mais eficaz no controle da dor em vários períodos após as extrações de terceiros molares inferiores quando comparado a cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia. Para o controle do edema e trismo pós-operatórios, os tratamentos farmacológicos com cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia e com o cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia foram equifícazes.

Quando os pacientes foram submetidos ao tratamento com cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia, consumiram significativamente menos medicação de socorro (paracetamol 750 mg) durante todo o estudo comparado a cetoprofeno 100 mg duas vezes ao dia. Além disso, as avaliações dos medicamentos no controle da dor, edema e trismo após as exodontias por parte dos voluntários foram significativamente mais favoráveis ao cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg uma vez ao dia.

---

---



# REFERÊNCIAS

---

---





## REFERÊNCIAS

Andersson T. Omeprazole Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet.* 1991 Sep;40(7):195-212.

Antila H, Lehtinen R, Heinaro I, Lämsineva A, Salonen M. Successful pain management by Finnish oral surgeons. A clinical follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1992 Jul;74(1):19-23.

Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaria G, Santamaria J. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Jul;100(1):e11-8.

B Riou , Plaisance P, Lecomte F, Soulat L, Orcel P, Mazoit JX. Comparison of two doses of ketoprofen to treat pain: a double-blind, randomized, noninferiority trial. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012 Feb;28(1):20-8.

Balzanelli B, de Lorenzi C. [Efficacy and tolerability 80 mg granulated ketoprofen lysine salt in posttraumatic orodental pain: double blind vs placebo study]. *Minerva stomatologica.* 1996 Jan-Feb;45(1-2):53-9.

Balzanelli B, Lorenzi DC. Efficacy and tolerability 80 mg granulated ketoprofen lysine salt in posttraumatic orodental pain. *Minerva Stomatol* 1996 Jan-Feb;45(2):53-9.

Benetello V, Sakamoto FC, Giglio FP, Sakai VT, Calvo AM, Modena KC, 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 = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al].* 2007 Aug;40(8):1133-40.

Bjornsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. Ketoprofen 75 mg qid versus acetaminophen 1000 mg qid for 3 days on swelling, pain, and other postoperative events after third-molar surgery. *J Clin Pharmacol.* 2003 Mar;43(3):305-14.

Borsarelli CD, Braslavsky SE, Sortino S, Marconi G, Monti S. Photodecarboxylation of ketoprofen in aqueous solution. A time-resolved laser-induced optoacoustic study. *Photochem Photobiol.* 2000 Aug;72(2):163-71.

---

Calvo AM, Brozoski DT, Giglio FP, Goncalves PZ, Sant'ana E, Dionisio TJ, et al. Are antibiotics necessary after lower third molar removal? *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012 Nov;114(5 Suppl):S199-208.

Calvo AM, Prado MT, Dionisio TJ, Marques MP, Brozoski DT, Lanchote VL, et al. Effective method for the detection of piroxicam in human plasma using HPLC. *Brazilian oral research*. 2016 May 20;30(1):

Calvo AM, Sakai VT, Giglio FP, Modena KC, Colombini BL, Benetello V, et al. Analgesic and anti-inflammatory dose-response relationship of 7.5 and 15 mg meloxicam after lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2007 Jan;36(1):26-31.

Chaplin S. NSAIDs for RA, osteoarthritis and ankylosing spondylitis. *Drug Points*. 2011 Jun;22(12):26-9.

Christensen KS, Cawkwell GD. Valdecoxib versus rofecoxib in acute postsurgical pain: results of a randomized controlled trial. *Journal of pain and symptom management*. 2004 May;27(5):460-70.

Colombini BL, Modena KC, Calvo AM, Sakai VT, Giglio FP, Dionisio TJ, et al. Articaine and mepivacaine efficacy in postoperative analgesia for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Aug;102(2):169-74.

Cooper SA. Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. *Am J Med*. 1984 Jul;13(77):70-7.

Cooper SA, Reynolds DC, Reynolds B, Hersh EV. Analgesic efficacy and safety of (R)- ketoprofen in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol*. 1998 Febr;38(2):11-8.

Daniels SE, Desjardins PJ, Talwalker S, Recker DP, Verburg KM. The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetaminophen after oral surgery. *J Am Dent Assoc*. 2002 May;133(5):611-21; quiz 25.

Garcia AG, Sampedro FG, Rey JG, Vila PG, Martin MS. Pell-Gregory classification is unreliable as a predictor of difficulty in extracting impacted lower third molars. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2000 Dec;38(6):585-7.

Gonzalez-Martinez R, Jovani-Sancho MD, Cortell-Ballester I. Does Psychological Profile Influence Third Molar Extraction and Postoperative Pain? *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Sep 22;

---

---

Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006 Mar;35(3):241-6.

Gregorio LV, Giglio FP, Sakai VT, Modena KC, Colombini BL, Calvo AM, et al. A comparison of the clinical anesthetic efficacy of 4% articaine and 0.5% bupivacaine (both with 1:200,000 epinephrine) for lower third molar removal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Jul;106(1):19-28.

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

Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996 Jun 22;312(7046):1563-6.

Hersh EV. The efficacy and safety of ketoprofen in postsurgical dental pain. *Compend Of Educat Dent*. 1991 Apr;12(4):234-8.

Hersh EV, Levin LM, Adamson D, Christensen S, Kiersch TA, Noveck R, et al. Dose-ranging analgesic study of Prosorb diclofenac potassium in postsurgical dental pain. *Clin Ther*. 2004 Aug;26(8):1215-27.

Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010a March;39(1):647-52.

Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010b Jul;39(7):647-52.

Kummer CL, Coelho TCRB. Cyclooxygenase-2 Inhibitors Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs: Current Issues. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002 Jul;52(4):498 - 512.

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 Jan;103(1):7-9.

Levrini L, Carraro M, Rizzo S, Salgarello S, Bertelli E, Pelliccioni GA, et al. Prescriptions of NSAIDs to patients undergoing third molar surgery: an observational, prospective, multicentre survey. *Clin Drug Investig.* 2008 May;28(10):657-68.

Liporaci Junior JL. Assessment of preemptive analgesia efficacy in surgical extraction of third molars. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012 Jun;62(4):502-10.

McGrath C, Comfort MB, Lo EC, Luo Y. Changes in life quality following third molar surgery--the immediate postoperative period. *British dental journal.* 2003 Mar 8;194(5):265-8; discussion 1.

Mehlisch D, Frakes L, Cavaliere MB, Gelman M. Double-blind parallel comparison of single oral doses of ketoprofen, codeine, and placebo in patients with moderate to severe dental pain. *J Clin Pharmacol.* 1984 Nov-Dec;24(11-12):486-92.

Monaco G, Staffolani C, Gatto MR, Checchi L. Antibiotic therapy in impacted third molar surgery. *Eur J Oral Sci.* 1999 Dec;107(6):437-41.

Naclério-Homem MG, Deboni MC, Rapoport A. Effects of ketoprofen and diclofenac potassium on blood coagulation tests after removal of third molars. *Quintessence Int.* 2009 Apr;40(4):321-5.

Orozco-Solis M, Garcia-Avalos Y, Pichardo-Ramirez C, Tobias-Azua F, Zapata-Morales JR, Aragon-Martinez OH, et al. Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* 2016 Jan 01;21(1):e127-34.

Pouchain EC, Costa FW, Bezerra TP, Soares EC. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2015 Jul;44(7):876-84.

Quiding H, Jonzon B, Svensson O, Webster L, Reimfelt A, Karin A, et al. TRPV1 antagonistic analgesic effect: a randomized study of AZD1386 in pain after third molar extraction. *Pain.* 2013 Jun;154(6):808-12.

Saeed A, Caillé G. Enteric-Coated Ketoprofen Products in Humans with or Without Coadministration of Omeprazole and Comparison with Dissolution Findings. *Pharmac Research.* 1994 Febr;11(11):1669-72.

---

---

Santos CF, Modena KC, Giglio FP, Sakai VT, Calvo AM, Colombini BL, et al. Epinephrine concentration (1:100,000 or 1:200,000) does not affect the clinical efficacy of 4% articaine for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Dec;65(12):2445-52.

Senes AM, Calvo AM, Colombini-Ishikiriama BL, Goncalves PZ, Dionisio TJ, Sant'ana E, et al. Efficacy and Safety of 2% and 4% Articaine for Lower Third Molar Surgery. *Journal of dental research.* 2015 Sep;94(9 Suppl):166s-73s.

Seymour RA, Kelly PJ, Hawkesford JE. The efficacy of ketoprofen and paracetamol (acetaminophen) in postoperative pain after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 1996 Jun;41(6):581-5.

Sisk AL. Comparison of etidocaine and lidocaine for control of intra- and post-operative bleeding and pain. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986 Jan;44(1):16-20.

Sisk AL, Hammer WB, Shelton DW, Joy ED, Jr. Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986 Nov;44(11):855-9.

Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat New Biol.* 1971 Jun;23(231):235-7.

Trindade PA, Giglio FP, Colombini-Ishikiriama BL, Calvo AM, Modena KC, Ribeiro DA, et al. Comparison of oral versus sublingual piroxicam during postoperative pain management after lower third molar extraction. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2011 Mar;40(3):292-7.

Trindade PA, Giglio FP, Colombini-Ishikiriama BL, Calvo AM, Modena KC, Ribeiro DA, et al. Sublingual ketorolac and sublingual piroxicam are equally effective for postoperative pain, trismus, and swelling management in lower third molar removal. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology.* 2012 Jul;114(1):27-34.

Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990 Sep;48(9):945-52.

Urquhart E. Analgesic agents and strategies in the dental pain model. *J Dent.* 1994 Oct;22(1):336-41.

---

---

ÜSTÜN SY, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Nov;96(5):535-9.

Ustun Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Nov;96(5):535-9.

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971 Jun;231(25):232-5.

Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Progress in neurobiology.* 2001 Jul;64(4):327-63.

Velásquez GC, Cruz LAS, Espinoza MA. Ketoprofen is more effective than diclofenac after oral surgery when used as a preemptive analgesic: a pilot study. *J Oral Facial Pain Headache.* 2014 Sep;28(2):153-8.

Weckwerth GM, Simoneti LF, Zupelari-Goncalves P, Calvo AM, Brozoski DT, Dionisio TJ, et al. Efficacy of naproxen with or without esomeprazole for pain and inflammation in patients after bilateral third molar extractions: A double blinded crossover study. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* 2016a Dec 06;0

---

---