



**Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba**

Salete Meiry Fernandes Bersan

“Analgesia preemptiva em cirurgias de terceiros molares: estudo comparativo entre dexametasona e cetorolaco”.

“Preemptive analgesia in third molar surgery: comparison between dexamethasone and ketorolac”.

PIRACICABA

2016

Salete Meiry Fernandes Bersan

“Analgesia preemptiva em cirurgias de terceiros molares: estudo comparativo entre dexametasona e cetorolaco”.

“Preemptive analgesia in third molar surgery: comparison between dexamethasone and ketorolac”.

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos ao exame para a obtenção do Título de Doutora em Odontologia, na Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO FINAL DA TESE
DEFENDIDA PELA ALUNA SALETE MEIRY FERNANDES BERSAN E
ORIENTADA PELO PROF. DR. EDUARDO DIAS DE ANDRADE

PIRACICABA

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES, 33003033003P6

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

B46a Bersan, Salete Meiry Fernandes, 1974-
Analgesia preemptiva em cirurgias de terceiros molares : estudo comparativo entre dexametasona e cetorolaco / Salete Meiry Fernandes Bersan. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Eduardo Dias de Andrade.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Dor. 2. Terceiros molares. 3. Dexametasona. 4. Cetorolaco. I. Andrade, Eduardo Dias de, 1948-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Preemptive analgesia in third molar surgery : comparison between dexamethasone and ketorolac

Palavras-chave em inglês:

Pain

Third molars

Dexamethasone

Ketorolac

Área de concentração: Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica

Titulação: Doutora em Odontologia

Banca examinadora:

Eduardo Dias de Andrade [Orientador]

Rogério Heládio Lopes Motta

Vanessa Rocha Lima Schaira

Maria Cristina Volpato

Luciana Asprino

Data de defesa: 05-02-2016

Programa de Pós-Graduação: Odontologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de Doutorado, em sessão pública realizada em 05 de Fevereiro de 2016, considerou a candidata SALETE MEIRY FERNANDES BERSAN aprovada.

PROF. DR. EDUARDO DIAS DE ANDRADE

PROF. DR. ROGÉRIO HELÁDIO LOPES MOTTA

PROF^a. DR^a. VANESSA ROCHA LIMA SHCAIRA

PROF^a. DR^a. MARIA CRISTINA VOLPATO

PROF^a. DR^a. LUCIANA ASPRINO

A Ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Dedicatória

A *Deus e Nossa Senhora* por me darem a esperança de seguir em frente.

Ao meu esposo *Rafael Moraes Bersan*, pela atenção concendida, compreensão e apoio, por caminharmos juntos pela vida. Obrigada por existir na minha vida!!!

A minha amada filha *Manuela Fernandes Bersan*, amor além da vida, agradeço pela cumplicidade e parceria, e principalmente pelo apoio nos meus dias mais difíceis.

Aos meus pais queridos, *Maria Salete Guedes Fernandes e João Fernandes Filho*, novamente eu agradeço pelo exemplo de força, superação e respeito, e pela dedicação sem limites. Aproveito para agradecer a Deus pela graça recebida, Pai sua presença entre nós e Mãe sua garra por lutar. Amo vocês.

Agradecimentos especiais,

Ao meu orientador ***Prof Dr Eduardo Dias de Andrade***, pela oportunidade concedida, pela confiança, pelos ensinamentos, pelo exemplo de profissional. Minha admiração e meu sincero agradecimento. “Que um dia eu também possa dizer admiravelmente como meu orientador que sou Professora por opção não por falta dela”.

Ao Prof. ***Dr. Paulo Camargo de Moraes***, por participar ativamente nessa pesquisa, me incentivando, me orientando, pelos ensinamentos de um grande profissional, obrigada!!!!

Ao Prof. ***Dr. Francisco Carlos Groppo***, pela fundamental ajuda para a conclusão deste trabalho, principalmente pelo auxílio na análise estatística.

A Prof. ***Dra Maria Cristina Volpato***, por ter sido ouvinte, estimuladora, exemplo de professora e mulher, meu apoio nesses anos, Obrigada por tudo hoje e sempre!!!!

Aos amigos amigas, do Centro de Especialidade Odontológicas, ***Edivania Vicente, Hermínia Gomes Silva, Marcello Henrique Campos Costa*** pela amizade e carinho.

Agradecimentos,

A *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)* na pessoa do Reitor **Prof. Dr. José Tadeu Jorge** e à *Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP)*, por meio do Diretor **Prof. Dr. Guilherme Elias Pessanha Henriques**.

A Profa. **Dra. Cinthia Pereira Machado Tabchory** responsável pela coordenação do curso de Pós-Graduação da FOP/UNICAMP e a Profa. **Dra Juliana Trindade Clemente Napimoga**, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da FOP/UNICAMP.

Aos professores da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, **Prof. Dr. Pedro Luiz Rosalen, Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo, Profa. Dra. Maria Cristina Volpato, Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade e Prof. Dr. José Ranali**.

Aos meus amigos e amigas do curso de *Pós-graduação em Farmacologia*, todos que fizeram parte da minha trajetória dentro da FOP, muito obrigada pelo auxílio, sintam-se todos honrados e agradecidos.

Ao Prof. **Dr. Eduardo Dias de Andrade, Prof. Dr. Sidney Figueroba e Prof. Dr. Rogério Heládio**, membros de minha banca de qualificação de primeira fase, pela disponibilidade, presença e contribuições para elaboração deste trabalho.

Ao Prof. **Dr. Francisco Carlos Groppo, Prof. Dr. Sidney Figueroba e Prof. Dr. Alexander Sverzut**, membros de minha banca de qualificação de segunda fase, pela presença e considerações para execução deste trabalho.

Ao Prof. **Dr. Eduardo Dias de Andrade, Prof. Dr. Rogerio Heladio, Profa. Dra. Luciana Asprino, Profa. Dra. Vanessa Rocha Lima Schaira e Prof. Dra. Maria Cristina Volpato**, membros de minha banca de defesa de tese, pela atenção dispensada a este trabalho, bem como aos membros suplentes, o Prof. **Dr. José Ranali**, , Profa. **Dra. Juliana Cama Ramacciato e Prof. Dr. Fabiano Capato de Brito**, meus sinceros agradecimentos.

A **FOP/UNICAMP** e a **CAPES** pela gentileza na concessão de uma bolsa de estudos.

A **Maria Elisa dos Santos**, secretária do departamento de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, pelo carinho e atenção dispensada.

Agradeço a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para realização deste trabalho.

Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, que se sintam humildes. É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o Céu, enquanto que as cheias as baixam para a terra, sua mãe.

Leonardo da Vinci

RESUMO

A analgesia preemptiva é um regime analgésico instituído previamente ao estímulo nocivo, com o objetivo de prevenir a hiperalgesia inflamatória e o subsequente estímulo que amplifica a dor no sistema nervoso central. Para aplicá-la na clínica cirúrgica odontológica, alguns fármacos com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias têm sido avaliados, todavia com resultados ainda conflitantes. Por este motivo, propôs-se investigar, de forma comparativa, a analgesia preemptiva com dexametasona e cetorolaco em exodontias de terceiros molares retidos. Para tal, foram selecionados 40 indivíduos de ambos os gêneros, ASA I, com indicação para a remoção dos quatro terceiros molares. Foram realizadas duas intervenções em cada sujeito, sendo extraídos os terceiros molares superiores e inferiores de um mesmo lado em cada uma das sessões. Por ocasião da primeira e segunda cirurgia, os voluntários foram tratados de maneira cruzada, com uma única dose de dexametasona 4 mg (via oral) ou cetorolaco 10 mg (via sublingual), administrado 30 min antes do início da cirurgia. A analgesia preemptiva foi avaliada pelo período de tempo compreendido entre o término do procedimento cirúrgico e o momento exato da tomada do primeiro comprimido do analgésico de resgate. Os voluntários da pesquisa também foram orientados a expressar a presença ou não de dor, e sua intensidade, nas primeiras 48 horas pós-operatórias, por meio da Escala Analógica Visual. Os dados foram tratados estatisticamente, com nível de significância de 5%. Considerando o tempo decorrido entre a administração dos fármacos e a necessidade ou não da tomada do primeiro comprimido de analgésico, foi observada uma diferença estatisticamente significativa (Wilcoxon, $p=0,0071$) a favor do cetorolaco (mediana = 7,3 h), comparado à dexametasona (mediana = 4,9 h). Entretanto, a intensidade de dor para ambos os grupos situou-se entre leve e moderada, sem diferença no consumo de comprimidos de analgésico de resgate (Friedman, $p>0,05$). Concluiu-se que o cetorolaco foi superior à dexametasona quanto ao tempo de duração de analgesia preemptiva, sendo que ambos os fármacos apresentaram efeitos similares em relação ao controle da dor pós-operatória.

Palavras-chave: Dor. Analgesia preemptiva. Terceiros molares. Dexametasona. Cetorolaco.

ABSTRACT

Preemptive analgesia is an analgesic regimen instituted prior to the noxious stimulus, in order to prevent inflammatory hyperalgesia and subsequent stimulus that amplifies pain in the central nervous system. To apply in dental surgery has been evaluated by using drugs with analgesic and anti-inflammatory properties, but the results are still conflicting. For this reason, we proposed to investigate, in a comparative way, preemptive analgesia with dexamethasone and ketorolac in impacted third molars surgeries. For such, were selected 40 individuals of both genders, ASA I, with indication to remove four third molars. Two interventions were performed in each volunteer, third upper and lower molars of the same side extracted in each one session. During the first or second operation, the volunteers were treated in a crossover way with a single dose of dexamethasone 4 mg (oral) or 10 mg ketorolac (sublingual) administered 30 min before the surgery. Preemptive analgesia evaluated in the period of time between the end of the surgical procedure and the exact time of taking the first tablet of analgesic rescue medication. The volunteers were also instructed to express the presence or absence of pain and its intensity within the first 48 postoperative hours on Visual Analog Scale. Data were statistically analyzed with 5% significance level. Considering the time elapsed between drugs administration and need or not for first tablet, a statistically significant difference (Wilcoxon, $p = 0.0071$) was observed in favor of ketorolac (median = 7.3 h) compared to dexamethasone (median = 4.9 h). However, data analysis showed that pain intensity values for both groups ranged from mild to moderate and were no differences in the numbers of analgesic tablets used (Friedman, $p > 0.05$). It was concluded, that ketorolac was superior to dexamethasone as preemptive analgesia duration time and both drugs showed similar effects in the control pain postoperative.

Keywords: Pain. Preemptive analgesia. Third molars. Dexamethasone. ketorolac.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Resposta inflamatória aguda e seus mecanismos	15
2.2 Regimes analgésicos e ensaios clínicos.....	17
2.3 Dexametasona	20
2.4 Cetorolaco	25
2.5 Métodos avaliação analgesia preventiva e intensidade de dor pós-operatórios .	28
3. PROPOSIÇÃO	30
4. MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1 Amostra	31
4.2 Delineamento	32
4.3 Procedimentos cirúrgicos	33
4.4 Cuidados pós-operatórios.....	34
4.5 Métodos de avaliação pós-operatórios	34
4.6 Tratamento estatístico dos dados	36
5. RESULTADOS	37
6. DISCUSSÃO	42
7. CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS	48
APÊNDICE 1- Ficha de avaliação para o operador	53
APÊNDICE 2- Ficha avaliação para os voluntários da pesquisa	54
ANEXO 1 – Certificado Comitê de Ética	55

1 INTRODUÇÃO

A exodontia de terceiros molares retidos é um procedimento rotineiro na cirurgia oral odontológica, com uma incidência muito baixa de complicações pós-operatórias, por volta de 4,6% (Bui *et al.*, 2003), tais como hemorragia, dor, edema, limitação da abertura bucal e osteíte alveolar. Destas intercorrências, a dor provavelmente é a de maior importância para o paciente, por influenciar negativamente na sensação de bem-estar (Isik *et al.*, 2011).

Vários fatores podem predispor estas complicações, como a idade e o gênero dos pacientes, história médica, tipo de inclusão dentária, presença de pericoronarite, tempo de duração do procedimento cirúrgico, técnica cirúrgica empregada, grau de experiência do operador, má higiene oral, tabagismo, uso de contraceptivos orais ou de medicamentos intra-alveolares (Bouloux *et al.*, 2007).

Alguns regimes farmacológicos têm sido propostos para o controle da dor inflamatória decorrente da exodontia de terceiros molares retidos, entre eles a analgesia preemptiva e a analgesia preventiva.

A analgesia preemptiva é obtida com a instituição de um regime analgésico previamente ao estímulo nocivo, com o intuito de prevenir a hiperalgesia e o subsequente estímulo que amplifica a dor. Por sua vez, a analgesia preventiva nada mais é do que a introdução de um regime analgésico após a lesão tecidual, tendo início ao final da intervenção, ainda sob o efeito da anestesia local, ou seja, antes do surgimento da sensação dolorosa (Gottschalk & Smith, 2001).

Estas modalidades terapêuticas têm por objetivo não somente prevenir a dor, mas também diminuir o consumo de analgésicos no período pós-operatório e, por consequência, seus possíveis efeitos adversos (Dionne, 2000), além de diminuir o custo do tratamento. Estudos com animais, desenvolvidos no início da década de 80, como o de Wolf & Chong (1983), indicavam um excelente potencial terapêutico na analgesia preemptiva, contudo pode-se dizer que em humanos os resultados ainda são contraditórios.

Nas exodontias de terceiros molares mandibulares retidos, antes de se propor a analgesia preemptiva com um determinado analgésico e/ou anti-inflamatório, é preciso saber que a dor pós-operatória atinge seu pico de intensidade entre 6 a 8 horas pós-cirúrgicas (Seymour *et al.*, 1985) ou mesmo após 3 a 5 horas, de acordo com Fisher *et al.* (1988).

Isso justifica o emprego de um fármaco que apresente meia-vida de eliminação mais longa, com o intuito de se obter maior duração de ação anti-inflamatória como, por exemplo, um corticosteroide como a dexametasona, que possui meia-vida plasmática e meia-vida tecidual de aproximadamente 5 e 36 horas. (Andrade, 2014).

Paralelamente, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) constituem outra família de fármacos rotineiramente empregados no controle da dor inflamatória em várias especialidades da medicina e da odontologia. Porém, ainda há muito ceticismo com relação à obtenção da analgesia preemptiva por meio do uso destes medicamentos.

Dentre eles, o cetorolaco de trometamina, ou simplesmente cetorolaco, como é mais conhecido, é classificado como um AINE não seletivo, por bloquear ambas as formas da enzima ciclooxigenase, ou seja, a ciclooxigenase-1 (COX-1) e a ciclooxigenase-2 (COX-2), de maneira semelhante aos AINEs tradicionais, exibindo um potente efeito analgésico com moderada ação anti-inflamatória.

Explorando esta propriedade, Ong *et al.* (2004) e Ong & Tan (2004) conseguiram demonstrar o efeito preemptivo com o cetorolaco, empregado previamente às exodontias de terceiros molares mandibulares retidos. Entretanto, isto foi conseguido com a administração da droga por via intravenosa, numa dose três vezes maior que a rotineiramente empregada por via sublingual.

Em modelos clínicos na área odontológica, existem poucos estudos na literatura que demonstrem a analgesia preemptiva com o emprego de dose única de dexametasona ou cetorolaco, empregados por vias enterais. Isto motivou a presente pesquisa, que pretendeu testar a hipótese de que a dexametasona (via oral) e/ou o cetorolaco (via sublingual) poderiam promover a analgesia preemptiva nas exodontias de terceiros molares retidos, o que propiciaria maior adesão ao tratamento e conforto aos pacientes, aliado a um menor consumo de medicação analgésica no período pós-operatório.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A resposta inflamatória aguda e seus mecanismos

Procedimentos cirúrgicos bucais podem variar quanto à dificuldade operatória e grau de traumatismo tecidual. Quase sempre, a resposta inflamatória local é diretamente proporcional à magnitude do tecido lesado. O edema e a dor podem ser particularmente significativos quando a cirurgia é prolongada ou quanto maior for o descolamento tecidual. Assim, o emprego de uma técnica cirúrgica apurada é essencial para limitar danos aos tecidos e, conseqüentemente, as sequelas pós-operatórias (Daniels *et al.*, 2001). O processo inflamatório é necessário ao reparo da lesão, porém, quando a resposta é excessiva, traz mais prejuízos do que benefícios ao hospedeiro. Segundo Ross (1968), a resposta inflamatória aguda é um estímulo importante para a fibroplasia. Portanto, um controle adequado, porém nunca inibitório da inflamação, propicia um melhor processo tecidual de cura.

Toda vez que ocorre uma lesão tecidual, como as cirurgias de terceiros molares, desencadeia-se o processo inflamatório, pela ativação da enzima fosfolipase A₂, que atua nos fosfolipídios das membranas celulares liberando ácido araquidônico no citosol. O ácido araquidônico, por sua vez, é rapidamente convertido e irá gerar mediadores químicos pró-inflamatórios por meio de duas vias de metabolização enzimática, a ciclooxigenase (COX) e a 5-lipoxigenase (LOX) (Andrade, 2014).

A enzima ciclooxigenase exerce diferentes funções fisiológicas, em grande parte por causa das diferenças marcantes na sua expressão tecidual e regulação. Existem ao menos duas isoformas de ciclooxigenase nos mamíferos, uma forma “constitutiva ou fisiológica” denominada COX-1 e outra forma induzida ou patológica, chamada COX-2 (Solomon, 2007).

A COX-1 é expressa em quase todos os tecidos e são produzidas por células endoteliais, plaquetas e células tubulares do rim. É responsável pela produção de prostaglandinas (PGs), importantes reguladores para as funções homeostáticas, tais como a manutenção da integridade da mucosa gástrica, mediando a função normal das plaquetas e regulando o fluxo sanguíneo renal. Por ação dessa enzima as prostaglandinas são produzidas em condições de normalidade, sem estímulos inflamatórios, e geralmente estão envolvidas em processos fisiológicos (Fiorucci *et al.*, 2001).

A COX-2 é pouco encontrada nos tecidos e em condições basais é altamente restrita, sendo expressa nas células do aparelho reprodutivo e no sistema nervoso. É regulada de forma expressiva durante a inflamação, podendo aumentar até 80 vezes após um estímulo pró-inflamatório. As prostaglandinas produzidas por essa via irão promover aumento na permeabilidade vascular ocasionando edema, pela potencialização dos efeitos da histamina e bradicinina (Solomon, 2007).

Em função do tipo celular envolvido e dependendo da ação enzimática COX-1 e COX-2, formam-se mediadores inflamatórios distintos, com efeitos diferentes. As células do local da lesão produzem prostaglandinas, as células endoteliais que revestem as paredes dos capilares, prostaciclina e as plaquetas liberam tromboxanos. As prostaglandinas e os leucotrienos são os principais produtos finais deste processo, tornando os nociceptores mais permeáveis à entrada dos íons cálcio, o que promove a sensibilização dos mesmos (Andrade, 2014).

O ácido araquidônico metabolizado pela via cicloxigenase produz, entre outros subprodutos, as prostaglandinas. A PG-G₂, sob ação da peroxidase, é transformada em PG-H₂, sendo então convertida em outras prostaglandinas, prostaciclina (PG-I₂) e tromboxanos (TXs). As prostaglandinas têm ação vasodilatadora, sendo a PG-D₂ liberada de mastócitos ativados por estímulos alérgicos, entre outros. A PG-E₂ inibe a ação de linfócitos e outras células que participam das respostas alérgicas ou inflamatórias. Além de promoverem vasodilatação, as PG sensibilizam os nociceptores (hiperalgesia) e estimulam os centros hipotalâmicos de termorregulação, causando a febre. A PG-I₂ predomina no endotélio vascular e atua causando vasodilatação e inibição da adesividade plaquetária (Júnior *et al.*, 2000).

Por ação da metabolização do ácido araquidônico pela via 5-lipoxigenase são produzidos leucotrienos, sendo que o leucotrieno B₄ (LTB₄) demonstrou estar envolvido no processo de hiperalgesia e ativação de agentes quimiotáticos para neutrófilos (Fiorucci *et al.*, 2001). A atração de neutrófilos e outras células de defesa para o local da lesão, se ocorrer em excesso, resultam em mais lesão tecidual, promovendo a formação de uma maior quantidade de prostaglandinas e outras substâncias com atividade pró-inflamatória, com destaque para a interleucina 1 e o fator ativador de plaquetas (Kim *et al.*, 2009).

Deve-se lembrar que a lesão tecidual aguda associada a procedimentos cirúrgicos não só ativa nociceptores periféricos, mas também tem um efeito significativo sobre o sistema nervoso central. Este efeito generalizado de dano tecidual local no sistema nervoso é provavelmente melhor demonstrado pelo desenvolvimento da hiperalgesia primária e secundária (Savage *et al.*, 2004).

A hiperalgesia primária é definida como um aumento da sensibilidade a estímulos mecânicos e térmicos no local da lesão, levando à sensibilização periférica dos nociceptores por vários autacoides, tais como as prostaglandinas. Ao longo do tempo, ocorre o aumento da sensibilidade a estímulos mecânicos numa região que circunda a área de lesão, caracterizando a hiperalgesia secundária (Kelly *et al.*, 2001).

A persistência da agressão causa modificações no sistema nervoso periférico e sensibilização de fibras nervosas, com consequente hiperalgesia por meio de eventos bioquímicos distintos, à maior entrada de íons cálcio para o interior dos nociceptores e ao aumento dos níveis de AMPC (monofosfato de adenosina cíclico) no tecido neuronal. Esse fenômeno ocorre por ação dos mediadores inflamatórios e consequente atividade espontânea dos neurônios, promovendo o aumento da resposta a estímulos e diminuição do limiar de ativação dos nociceptores (Rocha *et al.*, 2007).

Essas alterações bioquímicas ocorrem pela síntese de mediadores químicos originários das células do processo inflamatório, residentes ou que migraram dos vasos sanguíneos. Assim, a hiperalgesia primária envolve principalmente mecanismos periféricos e pode eventualmente levar a hiperalgesia secundária que envolve mecanismos centrais, e ambos estão envolvidos no desenvolvimento de dor pós-operatória (Savage *et al.*, 2004).

2.2 Regimes analgésicos e ensaios clínicos.

Na clínica odontológica, boa parte dos profissionais trata a dor pós-operatória somente após sua manifestação, sendo que talvez o mais correto fosse pensar em preveni-la (Andrade, 2014). Duas estratégias farmacológicas têm sido propostas para a prevenção da dor inflamatória aguda em modelos experimentais como a exodontia de terceiros molares retidos: a analgesia preventiva e a analgesia preemptiva (Dionne, 2000). A analgesia preemptiva ou preventiva pode ser obtida por meio de diferentes métodos farmacológicas que atuam direta ou indiretamente nos complexos mecanismos da dor. Dentre estas ferramentas,

destacam-se os anestésicos locais, analgésicos e anti-inflamatórios (Gottschalk & Smith, 2001).

A analgesia preventiva é definida como a introdução de um regime analgésico após a lesão tecidual, ao final da intervenção, porém antes do início da sensação dolorosa (Dionne, 2000). Por outro lado, a analgesia preemptiva é a instituição de um regime analgésico previamente ao estímulo nocivo, com o intuito de prevenir a hiperalgesia (sensibilização dos nociceptores) e o subsequente estímulo que amplifica a dor no sistema nervoso central (Gottschalk & Smith, 2001). A analgesia preemptiva é um regime cuja ênfase diz respeito ao fenômeno fisiopatológico que deve ser prevenido: a alteração do processamento sensorial. Portanto, preemptivo não significa simplesmente "antes da incisão." Um bloqueio aferente insuficiente pode não ser preemptivo, mesmo se for administrado antes da incisão (Ong *et al.*, 2005).

A proposta da analgesia preemptiva não é simplesmente reduzir a intensidade dos estímulos nociceptivos e controlar a dor trans e pós-operatória. Sugere-se que este regime analgésico estabeleça um nível eficaz de antinocepção antes do trauma tecidual, mantendo-se o efeito analgésico no período pós-operatório imediato para prevenir a sensibilização central durante a fase inicial do processo de dor (Kelly *et al.*, 2001). Esta estratégia também propiciaria um menor consumo de analgésicos no período pós-operatório e possíveis efeitos adversos do medicamento (Dionne, 2000).

A Figura 1 mostra as diferenças na hipersensibilidade em resposta ao estímulo nociceptivo, em condições normais (sem uso de qualquer medicação) ou quando se empregam os três regimes analgésicos citados, comparados entre si.

A primeira ilustração da Figura 1, no alto à esquerda, mostra o curso de uma intervenção cirúrgica sem a utilização de analgésicos, onde se vê uma linha inicial ascendente que representa a estimulação dos nociceptores, com o pico correspondendo ao início da incisão, diminuindo imediatamente após o término da cirurgia. Quanto à hipersensibilidade, nota-se que ela é expressiva desde o início da intervenção, sendo mantida ao longo dos dias (Woolf & Chong, 1993).

Ainda segundo Woolf & Chong (1993), quando é instituído o regime de analgesia preventiva (introduzido imediatamente após o término da cirurgia) e, portanto, após o estímulo

nociceptivo, a hipersensibilidade é interrompida por um breve momento e retomada quase que de imediato, sendo mantida ao longo do período pós-operatório (Fig. 1-A). Por sua vez, a analgesia preemptiva, quando o regime analgésico tem início antes da lesão tecidual, limita a dor provocada pelos estímulos nociceptivos, com consequente diminuição da hipersensibilidade (Fig. 1-B).

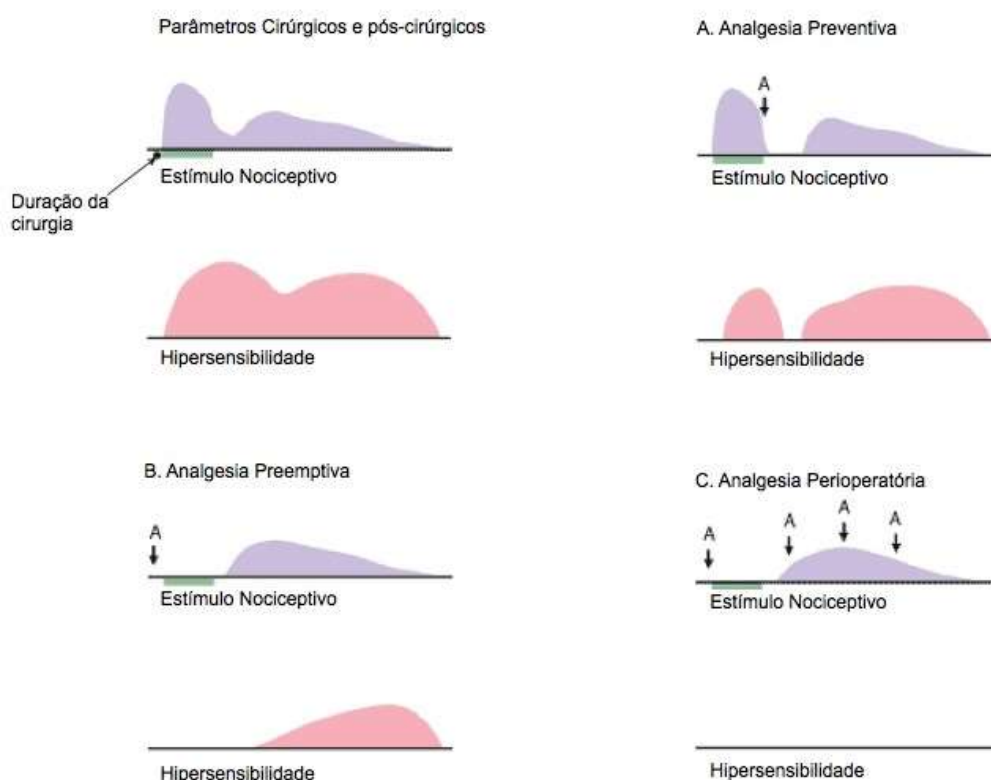


Figura 1. Hipersensibilidade em resposta ao estímulo nociceptivo, em condições normais e com o emprego da analgesia preventiva (A), preemptiva (B) e perioperatória (C). Fonte: adaptado de Woolf & Chong, 1993.

Como pode ser observado na Fig. 1-C, o melhor resultado é obtido quando o regime analgésico é introduzido antes da cirurgia e mantido no período pós-operatório imediato (analgesia perioperatória), caracterizado pela ausência do fenômeno de hipersensibilidade (Woolf & Chong, 1993).

Como em alguns estudos clínicos o efeito preemptivo não foi observado, um terceiro regime foi proposto, recebendo o nome de analgesia “perieemptiva balanceada” ou simplesmente “analgesia perioperatória”, por ser introduzido antes da lesão tecidual e mantido no período pós-operatório imediato (Amantea *et al.*, 1999).

Para se evitar falhas na analgesia preemptiva, é necessário adequar o exato momento da tomada do analgésico em relação ao início da cirurgia, com base na meia vida plasmática do fármaco empregado (Kelly *et al.*, 2001). Da mesma forma, a analgesia perioperatória só será eficaz se forem mantidas as doses do analgésico no período pós-operatório imediato, em intervalos regulares (Woolf & Chong, 1993).

A eficácia da analgesia preemptiva no controle da dor aguda pós-operatória ainda não foi completamente demonstrada, em estudos comparativos com outros regimes convencionais. Para alguns autores a analgesia é eficaz somente para determinados analgésicos, outros ainda questionam se ela proporcionaria reais benefícios ao paciente.

2.3 Dexametasona

A administração sistêmica de corticosteroides é uma abordagem farmacológica bastante empregada para reduzir a morbidade pós-operatória decorrente das exodontias de terceiros molares retidos. A metilprednisona, betametasona e dexametasona são os fármacos mais estudados e empregados para esse fim, em várias dosagens, esquemas posológicos e vias de administração (Markiewicz *et al.*, 2008).

A dexametasona é um corticosteroide sintético, que apresenta atividade anti-inflamatória 25 a 40 vezes maior do que o hormônio cortisol e nenhuma atividade mineralocorticoide. Os efeitos anti-inflamatórios de 0,75 mg de dexametasona são equivalentes aos observados com 0,6 mg de betametasona, 4 mg de triamcinolona ou metilprednisolona, 5 mg de prednisona e 20 mg de hidrocortisona. Podem ser classificados de acordo com sua meia-vida, sua potência e sua duração de ação. A cortisona e cortisol são considerados de ação curta (8 a 12 horas); a prednisona, a prednisolona, a metilprednisolona e a triamcinolona de ação intermediária (12 a 36 horas); e a dexametasona e betametasona de ação longa (36 a 72 horas) (Alexander & Thronson, 2000).

Quando empregada durante um curto intervalo de tempo, mesmo em doses maciças, supra fisiológicas, a dexametasona é praticamente desprovida de efeitos adversos clinicamente significativos (Andrade, 2014). Para efeito comparativo, a Tabela 1 traz alguns dados do perfil farmacológico da dexametasona e outros corticoides, comumente empregados na clínica odontológica.

Tabela 1. Comparação das propriedades dos corticoides (adaptado de Andrade, 2014).

	Duração Ação	Potencia relativa	Equivalência das doses (mg)	Meia-vida plasmática (min)
Hidrocortisona	Curta	1	20	90
Prednisolona	Intermediária	4	5	200
Dexametasona	Prolongada	25-30	0,75	300
Betametasona	Prolongada	25-30	0,6	300

Estudos sobre a farmacocinética dos corticosteroides mostram que eles são rapidamente absorvidos por quase todas as vias de administração. Atravessam as membranas celulares por meio de difusão passiva e combinam-se com proteínas receptoras no citoplasma das células-alvo, formando um complexo corticoide-receptor. Este complexo sofre uma transformação estrutural e adquire a capacidade de penetrar no núcleo da célula. Uma vez no núcleo, o complexo liga-se reversivelmente a locais específicos da cromatina, induzindo uma codificação na transcrição do RNA mensageiro e a síntese de novas proteínas, genericamente denominadas anexinas (Kim *et al.*, 2009).

Estas proteínas neoformadas, as chamadas anexinas, tais como a lipocortina-1 e proteína inibidora do fator nuclear kB (I κ B), e proteínas que atuam no metabolismo (ativadoras da gliconeogênese, por exemplo) explicam os efeitos farmacológicos dos corticosteroides. Este processo é chamado de transativação (Song *et al.*, 2005).

O principal mecanismo de ação anti-inflamatória da dexametasona, similar ao de outros corticosteroides, está relacionado com a inibição da enzima fosfolipase A₂. Isto promove uma menor disponibilidade de ácido araquidônico no citosol, após a lesão tecidual produzida pelo trauma cirúrgico. Como consequência desta ação indireta, haverá menor produção de prostaglandinas e de leucotrienos. Portanto, fenômenos inflamatórios tais como a vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, migração de leucócitos e fagocitose são

modulados, além da interferência negativa da formação de tecido de granulação, por retardar a proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno (Kim *et al.*, 2009).

Além da síntese e/ou liberação dos metabólitos do ácido araquidônico, a dexametasona, como outros corticoides, também atua pela trans-repressão, interagindo com fatores de transcrição gênica (proteína ativadora 1 e o fator nuclear kB), inibindo as funções de outras proteínas. Por essa via, por exemplo, a síntese de citocinas pró- inflamatórias, como interleucinas (IL-6, IL-2, IL-1, IL-12, interferon-gama), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), é reduzida. Muitos estudos têm demonstrado que a maior parte dos efeitos clínicos dos corticoides ocorre por mecanismos de trans-repressão, enquanto que grande parte dos efeitos adversos é relacionada aos mecanismos de transativação (Song *et al.*, 2005).

Como todo medicamento, os corticoides também podem levar a efeitos adversos, dentre os quais se destacam hiperglicemia, glicosúria, miopatia, osteoporose, osteonecrose, retardo no crescimento, úlcera péptica, problemas oculares, alterações no sistema nervoso central, alteração na distribuição de gordura corporal, susceptibilidade às infecções, supressão da função adrenal e dificuldade no reparo tecidual. Deve-se ressaltar, entretanto, que esses efeitos são dependentes da potência do corticoide, da dose e, especialmente, da duração do tratamento (Kim *et al.*, 2009).

Os corticosteroides são contraindicados para uso em pacientes com tuberculose ativa ou incompletamente tratada, infecções virais (especialmente herpes ocular) ou fúngicas ativas, acne vulgaris ativa, glaucoma primário e pacientes com história de psicose aguda ou tendências psicóticas. No entanto, essas recomendações são baseadas principalmente no longo prazo, em uso crônico de esteroides, não sendo verificadas em doses únicas, porém devem ser utilizado com cautela. As formulações de esteroides contêm metilparabeno e sulfitos, podendo ocasionar possíveis reações alérgicas em pacientes susceptíveis. Os efeitos adversos sobre a hipertensão e glaucoma estão relacionados com a atividade mineralocorticoide e não é um problema com os derivados mais recentes, tais como metilprednisolona e dexametasona (Alexander & Thronson, 2000).

Muitos estudos têm sido realizados para avaliar a eficácia dos corticoides na redução de complicações pós-cirúrgicas ocorridas após procedimentos de cirurgia oral, particularmente após a remoção de terceiros molares retidos. Quanto ao uso da dexametasona (e de outros corticosteroides) em cirurgias dento alveolares, Markiewicz *et al.* (2008) fez uma

cuidadosa revisão sobre o assunto, citando vários ensaios que demonstram sua eficácia no controle do edema e da dor pós-operatória.

Laureano-Filho *et al.* (2008) avaliaram o efeito de duas concentrações de dexametasona (4 e 8 mg) em 30 voluntários, no controle da dor, edema e limitação da abertura bucal em exodontias de terceiros molares inferiores retidos. Os registros foram feitos no pré operatório, 24 e 48 horas pós-operatórias, e verificaram que a concentração de 8 mg foi mais efetiva no controle do edema e limitação da abertura bucal, mas não houve qualquer diferença em relação à dor.

Sotto-Maior *et al.* (2011), compararam os efeitos da dexametasona 4 mg e do etoricoxibe 120 mg (AINEs inibidor seletivo da COX-2) no controle da dor, edema e limitação da abertura bucal, quando administrados 1 hora antes das exodontias bilaterais de terceiros molares inferiores retidos, sendo empregado um fármaco para cada lado operado. Ambos os anti-inflamatórios mostraram efeitos similares no controle da dor, edema e limitação da abertura bucal, sem diferença significativa entre si nas primeiras 48 horas pós-operatórias.

O efeito da co-administração da dexametasona e ibuprofeno para minimizar as sequelas inflamatórias após cirurgias de terceiros molares inferiores foi estudado por Bauer *et al.* (2013). Noventa e quatro pacientes foram submetidos a cirurgias bilaterais simétricas e divididos em dois grupos, que aleatoriamente receberam os seguintes tratamentos, no regime de analgesia preemptiva: ibuprofeno associado a placebo ou dexametasona associado ao ibuprofeno. Os autores avaliaram a percepção da dor através da Escala Visual Analógica, consumo de medicação resgate e satisfação dos pacientes. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu a administração de dexametasona com ibuprofeno apresentou de forma significativa menor consumo de analgésicos e maior satisfação em relação aos tratamentos.

A eficácia analgésica da dexametasona 8 mg e do diclofenaco sódico 50 mg, administrados 1 h antes da remoção bilateral de terceiros molares retidos, também foi comparada por Simone *et al.* (2013), de forma aleatória e cruzada. Os resultados mostraram que os sujeitos tratados com a dexametasona apresentaram menor intensidade de dor pós-operatória, porém não houve diferença no consumo de analgésicos.

Darawade *et al.* (2014) avaliaram o efeito anti-inflamatório em dois grupos administrando 8 mg dexametasona e 40 mg metilprednisolona. Os autores realizaram a

administração das medicações da seguinte forma: ambas por via oral 1 hora antes da cirurgia em 25 pacientes com exodontias bilaterais. Os resultados mostraram que a dexametasona foi significativamente superior no controle de edema, porém não houveram diferenças na intensidade de dor e consumo de analgésicos pós-operatórios. Os autores puderam concluir que 8 mg de dexametasona é mais eficaz em controlar o edema e trismo, em comparação com 40 mg de metilprednisolona.

Em modelo similar de exodontia de terceiros molares inferiores Agostinho *et al.* (2014), apresentaram um estudo que teve como objetivo investigar os efeitos de duas doses diferentes (4 e 12 mg) de dexametasona para controlar a dor, edema e trismo após cirurgia de terceiro molar. Foram realizadas cirurgias bilaterais, em sessões distintas, nas quais os protocolos citados foram empregados. O trismo foi avaliado medindo a distância interincisal. A intensidade da dor foi medida tanto pela quantidade de analgésicos (paracetamol 750 mg) tomados no pós operatório e pela intensidade da dor medida pela Escala Visual Analógica. Os dados foram avaliados uma hora em pré-operatório, e em 24 e 48 horas pós-operatório. Os resultados não demonstraram diferenças estatísticas entre as doses administradas.

Zerener *et al.* (2015) compararam o efeito da injeção submucosa de dexametasona e acetato de triancinolona sobre a dor, edema e trismo ocorrido após cirurgia de terceiro molar inferior retido. Um total de 78 pacientes (idade entre 18 a 35 anos) assintomáticos, unilateral, e sem qualquer doença sistêmica foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram divididos em três grupos aleatoriamente (controle, dexametasona e triancinolona). Nos grupos experimentais, dexametasona e acetato de triancinolona foram injetados, antes da cirurgia, na submucosa, cerca de 1 cm acima da área cirúrgica. A avaliação da dor foi realizada pela Escala Visual Analógica. O edema foi mensurado utilizando uma régua padrão flexível medindo as dimensões dos eixos entre certos pontos na face. Da mesma forma foram avaliados o trismo e a abertura máxima da boca. Todos os parâmetros foram avaliados no pré-operatório e no primeiro, terceiro e sétimo dia. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controle e experimentais com relação aos diferentes dias do período pós-operatório. O efeito de triancinolona sobre a dor começou no primeiro dia pós-operatório e o seu efeito sobre o trismo e a dor foram melhores do que os observados nos grupos de dexametasona e controle no terceiro e sétimo dia. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os efeitos da dexametasona e triancinolona quanto às

complicações pós-operatórias. A injeção de triamcinolona pode ser usada como uma alternativa para a dexametasona.

2.4 Cetorolaco

Outro grupo de anti-inflamatórios muito utilizado em Medicina e Odontologia, são os conhecidos como “Anti-inflamatórios não esteroidais” (AINEs), os quais tem como protótipo o ácido acetisalícílico. O principal mecanismo de ação desse grupo é a inibição da COX, com consequente redução da conversão do ácido araquidônico em seus produtos, inibindo a sensibilização dos nociceptores (Daniels *et al.*, 2009).

O cetorolaco é um membro do grupo dos anti-inflamatórios não esteroidais pirrolo-pirrol. Apresenta potente efeito analgésico e moderada atividade anti-inflamatória. Seu mecanismo de ação, similar ao de outros AINEs, relaciona-se com a inibição da enzima cicloxigenase, que metaboliza o ácido araquidônico gerando intermediários endoperóxidos cíclicos e as prostaglandinas como produtos finais (Ong *et al.*, 2010).

Por este motivo, há quem preconize a administração dos AINEs previamente ao ato cirúrgico. Desta maneira, haveria tempo necessário para a absorção e estabelecimento de níveis séricos suficientes para poderem exercer sua ação durante o período trans-operatório os efeitos da anestesia local (Jung *et al.*, 2005; Barroso *et al.*, 2006; Pozos-Guillen *et al.*, 2007).

É considerado um inibidor inespecífico da cicloxigenase em suas isoformas 1 e 2, e, como tal, seu uso crônico está associado a efeitos adversos, tais como a irritação do trato gastrointestinal, inibição da agregação plaquetária e alterações da função renal (Daniels *et al.*, 2001). Para efeito comparativo, a Tabela 2 traz alguns dados do perfil farmacológico do cetorolaco e dois outros AINEs comumente empregados na clínica odontológica.

O cetorolaco é absorvido rapidamente, com um tempo de concentração máxima plasmática (T_{max}) de 30 a 40 minutos após administração oral e de 45 a 50 minutos após aplicação por via intramuscular. A biodisponibilidade sistêmica do cetorolaco é de aproximadamente 80% após a administração oral. No plasma, sua ligação proteica é de 99%, sendo metabolizado no fígado por conjugação glicurônica. Aproximadamente 90% da dose é recuperada na urina, e o restante nas fezes (Morszczak *et al.*, 2012).

Tabela 2. Dados farmacológicos comparativos entre ibuprofeno, diclofenaco e cetorolaco (adaptado de Andrade, 2014).

	Início de ação	Meia vida Plasmática	Dosagem usual para adultos	Dosagem máxima/dia
Ibuprofeno	1 h	2 a 4 h	400 mg a cada 8 h	1.200 mg
Diclofenaco	1,5 h	1 a 1,5 h	50 mg a cada 8 h	150 mg
Cetorolaco	10 min	2 a 6 h	10 mg a cada 8 h	30 mg

Algumas vantagens são demonstradas em relação ao uso do cetorolaco por via sublingual. Além de sua praticidade, a administração sublingual de uma droga pode aliviar a dor mais rapidamente do que por via oral, pois a absorção do fármaco por esta via evita sua passagem pelo trato gastrointestinal e também o efeito de primeira passagem pelo fígado, aumentando sua biodisponibilidade (Trindade *et al.*, 2012).

O cetorolaco é bem tolerado como analgésico alternativo para tratar dor aguda moderada a grave, devendo ser empregado por curto prazo. A incidência de efeitos adversos relatada em estudos publicados que empregaram 10 mg de cetorolaco via oral, 4 vezes ao dia, por até 10 dias, incluíram: sonolência (4% de incidência); náuseas, dor gastrointestinal, dispepsia, diarreia, dor de cabeça, tonturas (incidência de 2%), e outros ainda menos frequentes como nervosismo, boca seca, aumento da sudorese, sonhos anormais, mialgia, astenia, ou palpitações (Buckley & Brodgen, 1990).

O uso de cetorolaco é contraindicado em pacientes com úlcera péptica ativa, história de alergia a outros AINEs ou ainda indivíduos com insuficiência hepática ou renal. Também deve ser evitado em pacientes asmáticos ou que fazem uso contínuo de drogas anticoagulantes. Não é recomendado na gravidez, nas lactantes e em crianças com idade abaixo de 16 anos, devendo ainda ser usado com precaução nos idosos (Wright & Smith,

2002).

Da mesma forma que para outros fármacos, a exodontia bilateral de terceiros molares retidos tem sido empregada como modelo de estudo para verificar a eficácia analgésica do cetorolaco, em doses que variam de 10 a 90 mg, via intramuscular, ou de 5 a 30 mg, via oral ou sublingual (Daniels *et al.*, 2001).

Na remoção cirúrgica bilateral de terceiros molares mandibulares retidos, Ong *et al.* (2004) compararam os regimes de analgesia preemptiva e preventiva, com o emprego do cetorolaco 30 mg e de um placebo, administrados por via intravenosa. Os resultados mostraram a maior eficácia do regime preemptivo em relação ao preventivo, com a analgesia sendo prorrogada por aproximadamente 2 h no período pós-operatório, sendo também observada menor intensidade de dor no tempo de 12 h (avaliada por meio da Escala Visual Analógica) e menor consumo de analgésicos, quando o cetorolaco foi empregado previamente à intervenção.

O cetorolaco, na forma farmacêutica de adesivo bucal, foi idealizado por Alsarra *et al.* (2007) e sua eficácia analgésica avaliada clinicamente no controle da dor decorrente da remoção cirúrgica de terceiros molares retidos. Neste estudo, a película adesiva foi aplicada sobre a ferida cirúrgica e seus efeitos comparados a um biofilme placebo. Os resultados indicaram que a concentração de cetorolaco foi mantida na cavidade bucal por um período de pelo menos 6 h, com a película adesiva sendo bem tolerada pelos sujeitos da pesquisa, sem relatos de efeitos adversos gastrintestinais. Os autores concluíram que o uso de cetorolaco nesta forma farmacêutica é eficaz como analgésico em cirurgia bucal, numa única dose de 30 mg.

Trindade *et al.* (2012), compararam a eficácia de administração sublingual de dois AINEs, cetorolaco e piroxicam, no controle da dor, edema e limitação da abertura bucal após a exodontia de terceiros molares. Neste estudo, delineado de forma aleatória e cruzada, 47 voluntários foram tratados por 4 dias com cetorolaco (10 mg 4 vezes ao dia) ou piroxicam (20 mg uma vez por dia). Com relação à dor, os resultados mostraram baixos escores durante o período pós-operatório em ambos os grupos e um consumo similar da medicação analgésica de resgate, sem diferença estatisticamente significativa.

Grant *et al.* (2010), num estudo controlado com uso de placebo, avaliaram a

eficácia analgésica do cetorolaco, administrado pela via intranasal, em pacientes submetidos a exodontias dos terceiros molares mandibulares retidos. Após cada cirurgia, os voluntários foram aleatoriamente tratados com o spray intranasal de cetorolaco 31,5 mg, comparado a um placebo. Os resultados indicaram o alívio de dor num tempo mais rápido (21,6 min, em média), menor intensidade da dor (avaliada por meio da Escala Visual Analógica) e consumo de analgésicos no grupo tratado com o cetorolaco. Não foram relatados efeitos adversos pelos sujeitos da pesquisa.

Em um modelo de estudo similar, duplo-cego e randomizado, Isordia-Espinosa *et al.* (2011) avaliaram a analgesia preemptiva do cetorolaco, associado ou não ao tramadol. Os voluntários foram tratados com cetorolaco 10 mg, via oral, 30 minutos antes da cirurgia, associado a uma injeção submucosa local de tramadol ou de um placebo. Concluíram que o uso preemptivo do cetorolaco associado ao tramadol é uma boa alternativa para a analgesia preemptiva neste tipo de intervenção cirúrgica.

Gutta *et al.* (2013) avaliaram a analgesia preemptiva e intensidade da dor de 85 sujeitos submetidos a cirurgia de terceiros molares, tratados com cetorolaco 30 mg, via intravenosa, comparado a um placebo. Os indivíduos do grupo cetorolaco apresentaram baixos escores de dor na Escala Visual Analógica em todos os intervalos avaliados, sendo estatisticamente significante apenas no tempo de 4 horas. O intervalo médio para o uso de medicação de resgate no grupo cetorolaco foi de 9,5 horas, em comparação com 7 horas no grupo controle, aumentando assim em duas horas o intervalo para uso da medicação resgate.

2.5 Métodos de avaliação da analgesia preemptiva e da intensidade da dor

Ong *et al.* (2005) avaliaram a capacidade da droga em tratamentos para prevenir a dor e evitar a hiperalgesia, determinando métodos de avaliação para a analgesia preemptiva. Assim utilizaram como medidas padrão quatro parâmetros, a avaliação da intensidade da dor através da Escala Visual Analógica, tempo médio decorrido para uso da medicação resgate, número do consumo total de medicação resgate e avaliação geral da eficácia dos tratamentos.

Usualmente escalas unidimensionais, que medem apenas o componente sensorial da dor são as mais utilizados. Embora existam muitas escalas de avaliação de dor, não há uma padronização definida para utilização de cada uma delas. A Escala Visual Analógica (EVA), a Escala de Classificação Verbal (ECV) e a Escala Numérica de Dor (END) são as mais

conhecidas e utilizadas. Todas elas foram apresentadas pela sua validade em diferentes estudos e têm diferentes vantagens e desvantagens. A Escala de Classificação Verbal é fácil de ser entendida pelos pacientes e pode ser aplicada por correio ou por telefone. No entanto, sua sensibilidade é baixa e não permite o uso de testes paramétricos. A Escala Visual Analógica permite a quantificação da dor facilitando a análise estatística e a comparação dos grupos e, portanto, é amplamente utilizada em pesquisas científica, mas apresenta dificuldades práticas em relação ao entendimento pelos pacientes. Há também outras avaliações da dor usadas com menor frequência em métodos científicos que são as Escala de Dor nos Rostos e as de Cores (Isik *et al.*, 2011)

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi comparar o tempo de duração da analgesia preemptiva e o controle da dor pós-operatória, promovidos pela dexametasona ou pelo cetorolaco, em exodontias de terceiros molares retidos.

4 MATERIAL e MÉTODOS

4.1 Amostra

Participaram deste estudo 40 voluntários, de ambos os gêneros, com idade entre 18 a 26 anos, classificados com base no estado físico como ASA I (*American Society of Anesthesiologists*), que procuraram o Serviço de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial do CEO - Centro de Especialidade Odontológicas (CEO) da Prefeitura Municipal de Cosmópolis, com indicação para a exodontia dos quatro terceiros molares.

A triagem foi feita pelo pesquisador, responsável pela anamnese e exame físico extra e intrabucal e solicitados exames de imagem (radiografias periapicais e panorâmica). Em seguida, em uma segunda visita para constituição final da amostra foram estabelecidos critérios **de Inclusão e Exclusão**.

4.1.1 **Critérios de Inclusão:**

- indicação para cirurgia dos quatro terceiros molares (dois unilaterais em cada uma das duas intervenções cirúrgicas), sendo que os molares inferiores apresentavam similaridade de posição segundo Pell & Gregory (1937) apresentando classificação IIB;
- Bom estado de saúde geral (ASA I), ou seja pacientes sem distúrbios sistêmicos que não faziam uso de nenhuma medicação que pudessem interferir em nosso estudo;
- Ausência de dor ou de sinais locais de infecção bucal;

4.1.2 **Critérios de Exclusão:**

- Presença de processos inflamatórios ou infecciosos bucais;
- Gestantes, lactantes ou que estivessem no período menstrual no dia das cirurgias;
- História de uso de analgésicos, anti-inflamatórios ou antibióticos, nos 15 dias que antecederam o início da pesquisa;
- Contraindicação a qualquer dos fármacos ou substâncias empregados neste estudo;

Os sujeitos receberam as informações referentes ao experimento, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com os objetivos e justificativas para a realização do estudo, os benefícios e riscos aos quais estariam expostos e os demais itens previstos nas Diretrizes do Conselho Nacional de Saúde - CONEP/MS (Resolução 196/96).

Após a leitura do documento e esclarecimento das dúvidas, aqueles que concordaram de livre e espontânea vontade em participar do estudo assinaram o Termo e passaram a ser considerados voluntários da pesquisa. Foi garantido ao voluntário o direito de recusar ou abandonar o estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo, sendo também informado sobre as formas de contato com os pesquisadores envolvidos e com o Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da FOP/Unicamp, ao qual o presente estudo foi submetido e aprovado sob protocolo nº 124/2013 (Anexo 1).

4.2 Delineamento

As exodontias bilaterais dos terceiros molares foram realizadas por um único operador, especialista na área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, do setor de cirurgia do Centro de Especialidade Odontológicas de Cosmópolis. Foram realizadas duas intervenções em cada voluntário, sendo extraídos os terceiros molares (superior e inferior) de um mesmo lado em cada uma das sessões. Por ocasião da primeira e segunda intervenção cirúrgica, respectivamente, os voluntários foram submetidos a um dos seguintes tratamentos:

1. **Dexametasona 4 mg** (*EMS Indústria Farmacêutica*), um comprimido via oral, administrado 30 minutos antes do início da intervenção (primeira intervenção cirúrgica).
2. **Cetorolaco 10 mg** (*EMS Indústria Farmacêutica*) um comprimido via sublingual, administrado 30 minutos antes do início da intervenção (segunda intervenção cirúrgica).

Além disso foram cedidos aos voluntários comprimidos de 500 mg de dipirona sódica (*Medley Indústria Farmacêutica*), para serem tomados no período pós-operatório, em intervalos de 4 h, em caso de dor. Não foram utilizados benzodiazepínicos em nosso estudo, para não interferir na capacidade de respostas precisas dos voluntários quanto à sua dor pós-operatória imediata (Paiva-Oliveira *et al.*, 2015).

Por fim, a todos os sujeitos foram administrados 2 g de amoxicilina 30 min antes da cirurgia (*medicamento genérico – Medley Indústria Farmacêutica*), com o objetivo de prevenir a infecção da ferida cirúrgica (profilaxia cirúrgica). Essa medicação foi adotada na presente pesquisa seguindo o protocolo do Centro de Especialidade Odontológicas da Prefeitura de Cosmópolis, o qual foi baseado nas normas estabelecidas pelo Ministério da

Saúde, que indica a profilaxia no caso de mais de uma intervenção cirúrgica por atendimento (Ministério da Saúde., 2008).

O estudo foi caracterizado como cruzado, aleatório (em função do lado operado direito ou esquerdo, definidos por sorteio) e delineado de forma cega, ou seja, o operador e paciente não tinha conhecimento prévio de qual tratamento ou protocolo estava sendo empregado. Para isto, um segundo pesquisador, que não o operador, foi responsável pela administração dos tratamentos codificados como 1 e 2. Ao final do experimento, os códigos foram quebrados, permitindo a identificação do tratamento empregado em cada sessão cirúrgica.

4.3 Procedimentos cirúrgicos

As intervenções foram realizadas no período matutino (entre 7h00 e 10h00), com intervalos mínimos de 15 dias entre as cirurgias, de acordo com o protocolo adotado pelo Centro de Especialidades Odontológicas, descrito resumidamente da seguinte forma:

A antisepsia extrabucal foi realizada com uma solução aquosa de digluconato de clorexedina a 2% (*Farmácia de Manipulação - Farmave*) e a intrabucal por meio de um bochecho vigoroso, durante um minuto, com 15 mL de uma solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12% (*Farmácia de Manipulação – Farmave*). Este momento foi estabelecido como o tempo exato do início da cirurgia.

Após a anestesia tópica com a pomada de lidocaína 5% (*Benzotop® -DFL*), foram anestesiados os nervos alveolar posterior superior e palatino maior. Em seguida, procedeu-se a anestesia por bloqueio regional dos nervos alveolar inferior e lingual com complementação anestésica para o nervo bucal. A complementação da anestesia do nervo bucal foi feita de forma associada, pela anestesia terminal infiltrativa subperiosteal na região vestibular do fórnix, para possibilitar melhor descolamento do retalho e hemostasia.

Para obtenção da anestesia por ambas as técnicas foi empregado um volume máximo de 7,2 mL (equivalente ao contido em quatro tubetes), de uma solução anestésica de cloridrato de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 (*Alphacaína® – DFL Química e Farmacêutica Ltda.*)

Após confirmação do efeito anestésico, o terceiro molar superior foi extraído, iniciando-se pela incisão relaxante mucoperiostal feita na região distal do primeiro molar superior e completada com outra incisão na crista do rebordo alveolar até o tuber da maxila, seguida da exodontia propriamente dita feita com elevadores apicais de Seldin, seguido de remoção do capuz pericoronário e irrigação abundante com soro fisiológico 0,9% (Beker®). A sutura a pontos simples foi realizada com fios de nylon 5-0 (Procure®), sendo removida após 7 dias (Peterson., 2000)

Em seguida teve início a exodontia do terceiro molar mandibular, iniciando-se por uma incisão mucoperiostal com lâmina de bisturi número 15 na crista do rebordo alveolar na região retromolar com complementação de incisão de alívio na região mesial do segundo molar estendendo-se da gengiva marginal até o fórnix vestibular quando necessário, afastamento dos tecidos moles e exposição da loja cirúrgica, através de ostectomia mecânica com brocas tronco-cônicas, odontosecção em alta rotação com constante irrigação com solução de cloreto de sódio a 0,9% (Beker®) e remoção do terceiro molar com auxílio de extratores de Seldin retos e curvos. Em seguida, foi feita a irrigação do alvéolo dentário com soro fisiológico 0,9% e coaptação das bordas das ferida, suturando-se os tecidos através de pontos simples separados, utilizando fios de nylon 5-0 (Procure®), que foram removidos após o período de 7 dias (Peterson.,2000). O final da sutura inferior foi definido como término da cirurgia

4.4 Cuidados pós-operatórios

Ao término da intervenção, os pacientes receberam orientações sobre os cuidados pós-operatórios de rotina, como medidas hemostáticas locais, cuidados na alimentação, restrição de esforço físico, compressas com gelo, etc. Quanto à higienização da região operada, além da escovação cuidadosa, foram recomendados bochechos com 15 mL de uma solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12% (*Farmácia de Manipulação - Farmave*), a cada 12 horas, até a consulta de retorno para a remoção da sutura, após 7 dias, iniciando-se 24 h após a cirurgia.

4.5 Métodos de avaliação pós-operatórios

4.5.1 Avaliação da analgesia preemptiva

Para avaliação do efeito preemptivo da dexametasona ou do cetorolaco, foi avaliado o período de tempo decorrido a partir do término da intervenção (anotado imediatamente após os procedimentos de sutura dos tecidos moles) e o momento da tomada do primeiro comprimido de analgésico no período pós-operatório. Para isso, os voluntários foram instruídos a anotar o momento exato em que fizeram o uso dessa medicação, por meio do protocolo abaixo.

Horário do término da cirurgia

Horário da tomada do 1º.

Comprimido de analgésico

_____h_____

_____h_____

4.5.2 Avaliação da dor pós-operatória

A intensidade de dor pós-operatória foi avaliada por meio de uma Escala Visual Analógica (EVA) e pelo número de comprimidos de resgate (Dipirona 500 mg) que os voluntários utilizaram no pós-operatório.

Para esta finalidade, após cada uma das intervenções, os sujeitos da amostra receberam uma ficha contendo três Escalas Visuais Analógicas, sendo orientados a assinalar, com um traço vertical, sobre uma linha com 100 mm de extensão, com os dizeres **nenhuma dor** ou **pior dor possível** em suas extremidades, como se segue:

Nenhuma dor _____ **Pior dor possível**

As anotações foram feitas em 3 tempos: por ocasião da tomada do primeiro comprimido da medicação analgésica de resgate e no tempo de 24 e 48 horas pós-cirúrgicas.

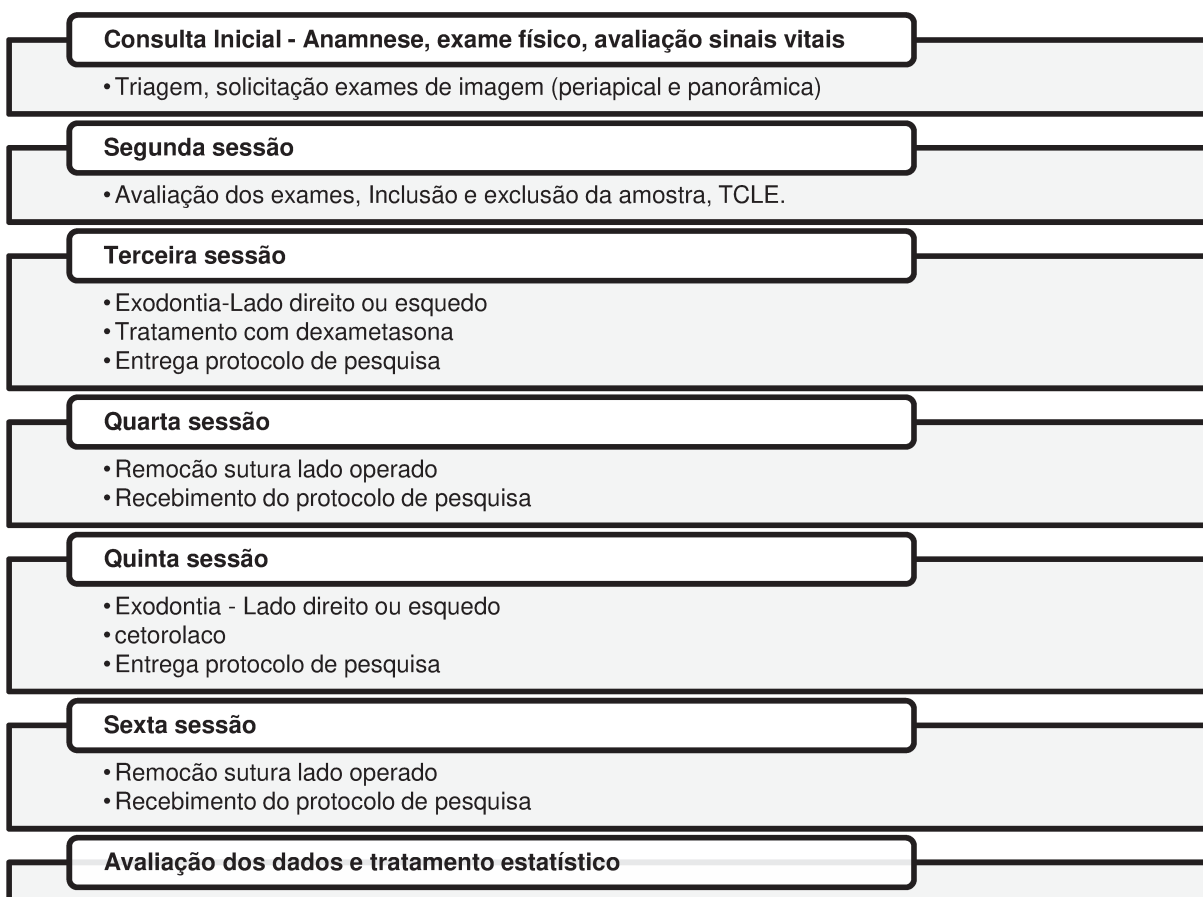
O espaço compreendido entre a extremidade 0 (nenhuma dor) e o traço vertical assinalado na escala foi medido por intermédio de um paquímetro eletrônico digital (Stainless Hardened-MTX), para cada tempo de estudo. A presença e intensidade de dor, assinalada pelos voluntários, foram interpretadas dentro de intervalos, da seguinte forma, de acordo com Collins *et al.*(1997):

- 0 a 32 mm – nenhuma dor a dor leve
- 33 a 60 mm – dor moderada
- 61 a 100 mm – dor severa

Na hipótese da dor persistir mesmo após a tomada do primeiro comprimido de dipirona 500 mg, os voluntários receberam a instrução de manter a tomada das doses do analgésico, com um intervalo mínimo de 4 horas entre elas. Ao final do experimento, foi anotada a quantidade total de comprimidos consumidos no período pós-operatório.

4.6 Tratamento estatístico dos dados

A proporção entre gêneros e a distribuição da amostra para a classificação de Miller-Winter foi comparada pelo teste do Qui-quadrado. O tempo médio para as cirurgias, além do período da analgesia preemptiva e a presença e intensidade de dor no período pós-operatório foram analisados pelo teste de Wilcoxon. A correlação entre o número de comprimidos de resgate e intensidade de dor para cada grupo foi avaliada pelo teste de Spearman. A influência do gênero sobre as variáveis estudadas foi analisada pelo teste de Kruskal-Wallis. Para todos os testes foi considerado o nível de significância de 5%. Os pacotes estatísticos utilizados foram o BioEstat 5.0 e o GraphPad 6.0. Para facilitar a compreensão, o delineamento da pesquisa é mostrado no esquema cronológico a seguir.



5 RESULTADOS

No presente estudo foram avaliados 260 voluntários, sendo que 40 corresponderam aos critérios estabelecidos para inclusão na amostra. Dos 40 voluntários, 28 (70%) pertenciam ao gênero sexo feminino e 12 (30%) ao gênero masculino, sendo a proporção das mulheres maior do que a dos homens (Qui-quadrado, $p=0,0177$).

Assim, foram realizados 80 atos cirúrgicos, dois por voluntário, totalizando 160 exodontias. A Tabela 3 mostra a distribuição dos elementos dentários de acordo com o tipo de inclusão, com base na classificação de Pell & Gregory e de Miller-Winter para terceiros molares inferiores retidos. Não houve diferença estatisticamente significativa (Qui-quadrado, $p=1,0$) entre os grupos com relação a esta possível variável. Assim, o grau de dificuldade para o procedimento foi similar entre os grupos.

Tabela 3. Distribuição relativa da posição dos terceiros molares mandibulares, com base na classificação de Pell & Gregory e Miller-Winter.

Pell & Gregory	Miller-Winter				Total
	Vertical	Mesio-angulado	Horizontal	Disto-angulado	
IIB	30 (37,5%)	40 (50%)	9 (11,25%)	1 (1,25%)	80 (100%)

A Figura 2 mostra a duração do procedimento em função dos grupos, pode-se observar que o tempo (mediana, 1º - 3º quartil) necessário ao procedimento cirúrgico quando foi empregada a dexametasona foi de 37 (33,75 - 40) minutos, enquanto que para o cetorolaco foi de 45 (40 - 50) minutos. A análise dos dados revelou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação ao tempo necessário ao procedimento cirúrgico (Wilcoxon, $p=0,0658$).

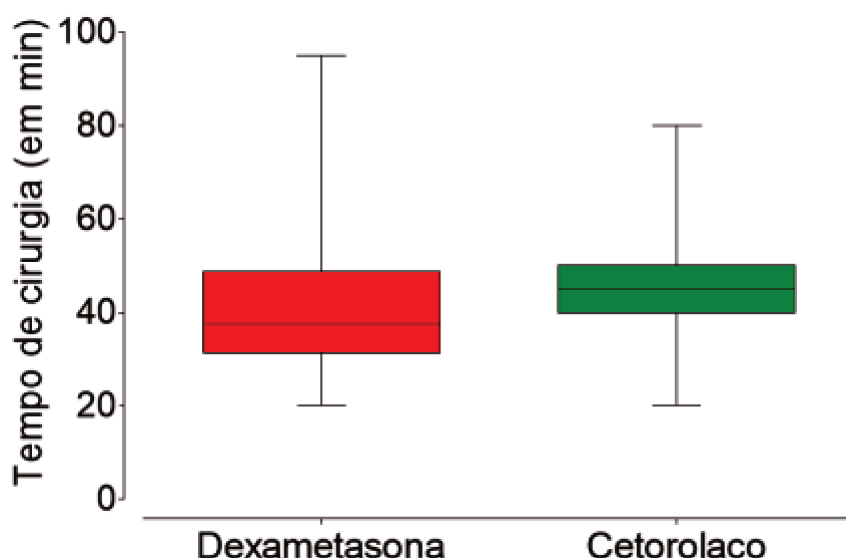


Figura 2. Duração do procedimento em função dos tratamentos. A barra central representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis (75% dos valores) e as suíças os valores máximo e mínimo.

Com relação ao período de tempo decorrido para a tomada do primeiro comprimido de resgate, ou seja, o tempo de duração da analgesia preemptiva, este variou de 25 min a 13h 43 min para a dexametasona e de 2 h 35 min a 31 h 45 min para o cetorolaco. Considerando apenas os voluntários que utilizaram o analgésico nos dois grupos (n=31), a Figura 3 mostra (mediana; 1º - 3º quartil) que os voluntários tratados com o cetorolaco (7,3; 4,65 – 10,9 horas), demoraram maior tempo para utilizar o analgésico do que quando tratados com a dexametasona (4,9; 2,4 – 7,45 horas), de forma significativa (Wilcoxon, $p=0,0077$).

A Figura 4 mostra o número de comprimidos de analgésico utilizados no período pós-operatório. Quando tratados com a dexametasona, os voluntários ingeriram 2 (1 – 4,25) comprimidos; já com o cetorolaco, foram empregados 2 (1 – 3) comprimidos, sendo que nove voluntários (22,5%) tratados com a dexametasona e seis (15%) tratados com o cetorolaco não fizeram uso de nenhum comprimido de resgate. A análise de Wilcoxon revelou não haver diferenças estatisticamente significantes (Wilcoxon, $p= 0.5493$) entre os grupos com relação a esse parâmetro.

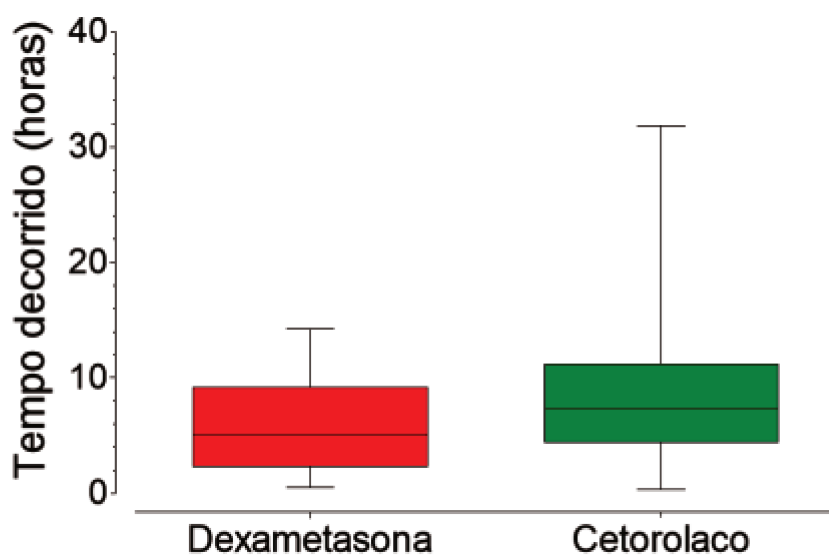


Figura 3. Tempo decorrido para a utilização do primeiro comprimido de analgésico de resgate em função dos grupos. A barra central representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis (75% dos valores) e as suíças os valores máximo e mínimo.

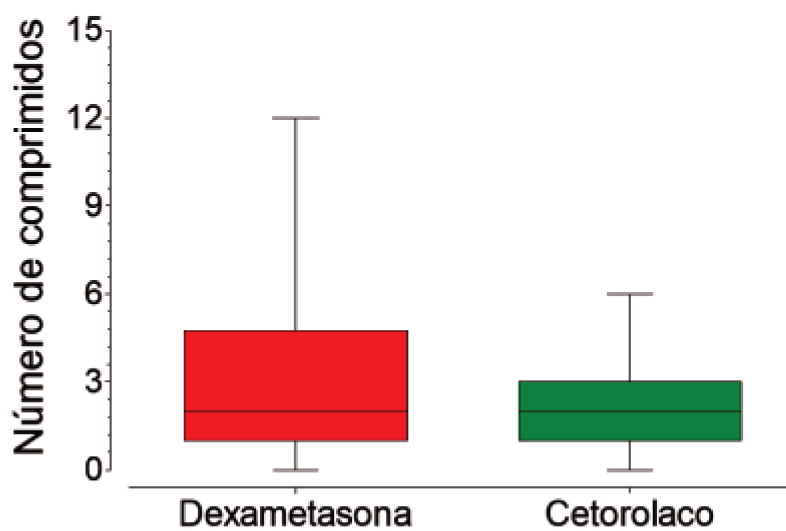


Figura 4. Número de comprimidos de resgate em função dos grupos. A barra central representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis (75% dos valores) e as suíças os valores máximo e mínimo.

A Figura 5 mostra os resultados da intensidade de dor em função do tratamento, com base nas medidas (em mm) dos traços verticais anotados pelos voluntários na Escala Visual Analógica (EVA), nos tempos da tomada do primeiro comprimido resgate, 24 e 48 horas pós-operatórias. A análise dos dados mostrou que os valores de EVA para ambos os grupos variaram entre dor moderada e leve, tendo como base a classificação da intensidade de dor sugerida por Collins *et al.* (1997). Foi possível observar que não houve diferenças estatisticamente significantes (Friedman, $p>0,05$) entre os grupos em nenhum dos tempos avaliados. Entretanto, para os dois grupos, a dor verificada no período “resgate” foi maior que aquela observada em 24 e 48 horas, sendo que às 24 horas a dor foi maior do que às 48 horas.

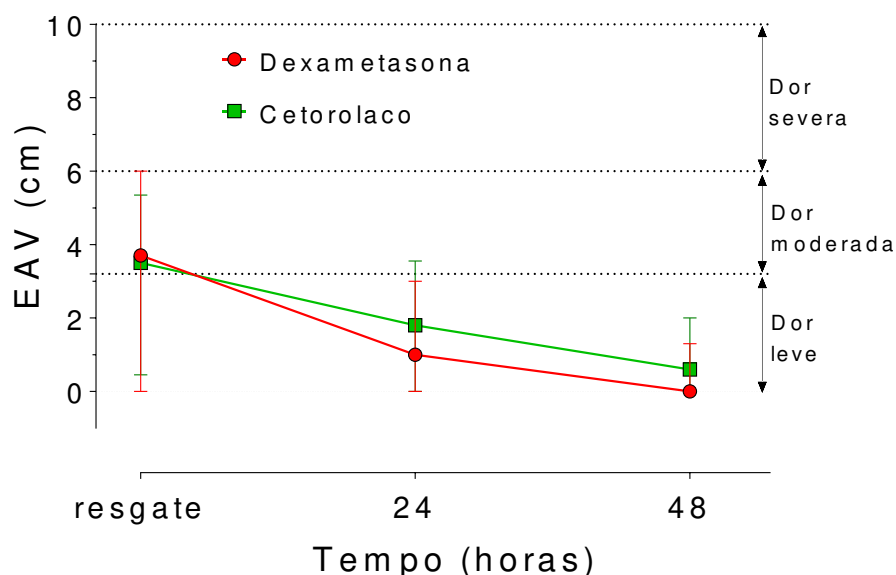


Figura 5. Valores de EVA (mediana e desvio interquartílico) em função dos grupos e períodos observados.

A Figura 6 mostra a correlação entre o número de comprimidos de resgate e a EVA, considerando cada tratamento. Houve boa correlação (teste de Spearman – r_s), direta e significativa entre a EVA e o número de comprimidos de resgate tanto para a dexametasona ($r_s=0,63$, $p<0,0001$) quanto para o cetorolaco ($r_s=0,8$, $p<0,0001$).

A análise (Kruskal-Wallis) da influência do gênero sobre as variáveis estudadas encontra-se na Tabela 4. O tempo necessário para o primeiro comprimido de analgésico (analgesia preemptiva) e o número de comprimidos consumido foram maiores para as mulheres do que nos homens, em ambos os grupos (dexametasona ou cetorolaco). Em relação

à escala dor (resgate, 24h e 48h), nos 3 tempos de estudo, as mulheres apresentaram maiores valores do que aqueles verificados nos homens. Dessa forma, houve influência dos gêneros nos resultados, indicando que o gênero feminino demorou mais para utilizar comprimidos de resgate, porém utilizou mais comprimidos, acusando maior intensidade de dor nos três períodos estudados.

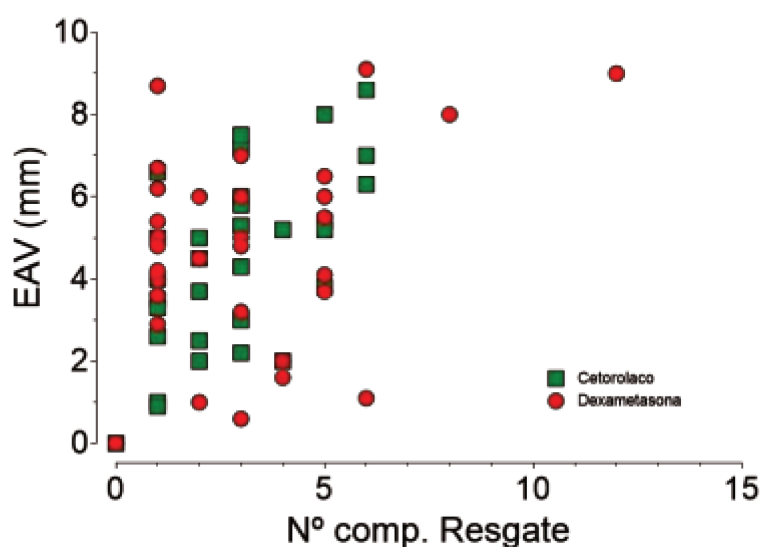


Figura 6. Correlação entre os valores de EAV e número de comprimidos do analgésico de resgate, em função dos grupos.

Tabela 4. Influência do gênero sobre as variáveis em estudo.

	Mediana (1º e 3º quartis)				p
	Dexametasona		Cetorolaco		
	Feminino (n=28)	Masculino (n=12)	Feminino (n=28)	Masculino (n=12)	
Duração (min)	35 (33.8 - 45)	42.5 (33.8 - 50)	45 (38.8 - 50)	45 (40 - 50)	0.3442
Tempo até 1º comprimido (horas)	5.05 (2.28 - 8.15)	1.25 (0 - 2.85)	7.3 (4.55 - 10.5)	2.35 (0 - 9.05)	0.0067
Nº comprimidos de resgate	3 (1 - 5)	1 (0 - 1.75)	3 (1 - 3.25)	1 (0 - 2)	0.0302
Escala dor (resgate)	4.9 (2.57 - 6.27)	1.55 (0 - 4.27)	4.75 (2.87 - 6.07)	2 (0 - 3.62)	0.0076
Escala dor (24h)	1.45 (0.22 - 3.25)	0 (0 - 0.47)	3 (1.65 - 4.35)	0 (0 - 0.45)	0.0011
Escala dor (48h)	0.2 (0 - 1.32)	0 (0 - 0)	1 (0 - 2)	0 (0 - 1.12)	0.0082

6 DISCUSSÃO

A exodontia de terceiros molares mandibulares retidos induz dor aguda, de moderada a intensa, e tem sido utilizada como um excelente modelo de ensaio clínico para estudos de dor. Muitos fatores da dor pós-operatória resultante deste tipo de intervenção referem-se à reação inflamatória periférica iniciada pelo trauma cirúrgico. Dessa forma, os anti-inflamatórios não esteroides e os corticosteroides têm sido empregados para prevenir ou minimizar este tipo de sequela, por meio de diferentes regimes de analgesia (Kim *et al.*, 2009).

O modelo experimental no qual se baseou o presente estudo tem sido empregado em inúmeros ensaios clínicos, por permitir uma avaliação objetiva dos principais indicadores de morbidade durante o período pós-operatório, além de ser plenamente reproduzível. Desde que os terceiros molares retidos sejam bilaterais, com o voluntário se constituindo no seu próprio controle, as variabilidades individuais são minimizadas, tornando o modelo apropriado para estudos da dor e de outras sequelas pós-operatórias (Ong *et al.*, 2004; Kaczmarzyk *et al.*, 2010; Sotto-Maior *et al.*, 2011). Como critério de inclusão na amostra foi exigido que os voluntários apresentassem os quatro terceiros molares para serem extraídos (dois unilaterais em cada uma das duas intervenções cirúrgicas). Para isso foi avaliada a similaridade bilateral quanto ao tipo de inclusão, de acordo com a classificação de Pell & Gregory e os em posição de inclusão IIB selecionados e, consequentemente, o grau de dificuldade do procedimento cirúrgico.

Dentre os fatores que influenciam a resposta inflamatória pós-operatória em exodontias de terceiros molares retidos, estão a idade, o gênero, a história médica, o uso de contraceptivos orais, a presença de pericoronarites, a má higiene oral, a técnica cirúrgica, a experiência do cirurgião, a qualidade e a quantidade do anestésico (Bouloux *et al.*, 2007; Danda *et al.*, 2010). Pode-se dizer que com relação a estas variáveis, a amostra foi homogênea. A amostra apresentou mais voluntários do gênero feminino e foi observada uma diferença estatisticamente significativa quanto a este quesito, apesar disso podemos inferir que este fato não interferiu nos resultados em relação ao período de analgesia preemptiva, intensidade de dor e consumo de analgésico, pois ambos os tratamentos foram efetivos no controle de dor, porém se diferem com os dados de Moore *et al.* (2011). Em relação à idade, a faixa etária dos sujeitos da pesquisa foi de 18 e 29 anos, muito próxima da faixa etária de 17 e 25 anos, tida como ideal para as exodontias de terceiros molares (Hupp *et al.*, 2009).

No presente trabalho a analgesia preemptiva foi testada por meio da administração pré-operatória de dexametasona ou cetorolaco, o que contribuiu para a diminuição da sensibilização periférica e central, promovendo a redução da dor pós-operatória. O regime analgésico foi avaliado pelo período de tempo decorrido entre o término da intervenção e a tomada do primeiro comprimido do analgésico (medicação de resgate). Para tal, optou-se pela dipirona sódica 500 mg, fármaco amplamente prescrito no Brasil (Andrade, 2014), e que também foi utilizada com a mesma finalidade e posologia no trabalho de López-Carriches *et al.* (2006).

Quanto ao tempo médio de duração da cirurgia, como as exodontias de dois terceiros molares unilaterais demandam maior tempo cirúrgico para a realização do procedimento do que quando é removido apenas o terceiro molar inferior, esse estudo apresentou uma mediana maior que a média citada na literatura (35 minutos para o tratamento com a dexametasona e 45 minutos para o do cetorolaco), em decorrência a exodontia de dois elementos dentários em uma única sessão. Como exemplos, em modelo similar, porém com exodontias apenas de molares mandibulares, Laureano-Filho *et al.* (2008) relataram um tempo cirúrgico entre 20 e 30 minutos enquanto Kaczmarzyk *et al.* (2010), observaram tempos operatórios aproximados entre 15 e 20 minutos.

Nesta pesquisa, a mediana do tempo obtido de analgesia preemptiva do cetorolaco e da dexametasona foi de 7,3h e 4,9h, respectivamente. Em relação ao tratamento com cetorolaco 10 mg, por via sublingual, a mediana de 7,3 h (4,65 – 10,9 h) foi ligeiramente superior á descrita por Isordia-Espinosa *et al.* (2011), cuja analgesia preemptiva obtida com o cetorolaco (10 mg, via oral) apresentou mediana de 5,19 h, lembrando que a via de administração utilizada foi diferente da empregada no presente estudo. Os resultados aqui obtidos também diferem dos encontrados por Trindade *et al.* (2012), que observaram um tempo de analgesia de 20,55 h com o cetorolaco via sublingual, porém quando empregado por 4 dias consecutivos e não somente em dose única pré-operatória.

Da mesma forma, Ong *et al.* (2004) e Gutta *et al.* (2013) mostraram que o cetorolaco (na dose de 30 mg pela via intravenosa) promoveu a analgesia preemptiva em exodontias de terceiros molares mandibulares retidos, sendo necessários períodos de 8,9 h e 9,5 h, respectivamente, para que os sujeitos da pesquisa empregassem a primeira dose da medicação analgésica de resgate. Vale a pena ressaltar que em ambos os ensaios foram

empregadas doses três vezes maiores que a da presente pesquisa, além da via de administração ser a intravenosa e não a sublingual. Deve-se também considerar que nestes estudos também foram utilizados outros fármacos, como o midazolam, fentanil e propofol, que teoricamente podem ter aumentado o período de tempo de analgesia. Provavelmente, em média, os resultados do presente trabalho com o ceterolaco seriam ainda mais próximos dos obtidos por estes autores, se a dose empregada fosse de 30 mg ao invés de 10 mg, mesmo sendo administrada por via sublingual.

Quanto à dexametasona, sua administração pré-operatória tem sido empregada para a prevenção da hiperalgisia, do edema e da limitação da abertura bucal após a remoção de terceiros molares mandibulares retidos, mostrando que uma dose única pré-operatória pode efetivamente controlar estes eventos da resposta inflamatória (Laureano-Filho *et al.*, 2008; Kaczmarzyk *et al.*, 2010, Sotto-Maior *et al.*, 2011; Agostinho *et al.*, 2014), justificando a escolha deste fármaco como um dos tratamentos testados no presente trabalho. Entretanto, não há dados na literatura que sirvam de comparação com os resultados aqui apresentados, ou seja, não foram encontrados ensaios clínicos que avaliaram de forma precisa a analgesia preemptiva com o uso da dexametasona na clínica odontológica (4,9; 2,4 – 7,45 horas).

Qual o motivo para a que a analgesia preemptiva com os corticosteroides ainda não ter sido ainda suficientemente estudada? Será devido ao fato de que ainda não se sabe qual o momento ideal de administrá-los, para que possa exercer sua ação antiálgica e anti-inflamatórias com plenitude? Alexander & Thronson (2000), relatam que os corticoides devem ser empregados de 2 a 4 horas antes das exodontias de terceiros molares mandibulares retidos, para permitir níveis sanguíneos satisfatórios. De fato, um dos raros estudos de analgesia preemptiva com a dexametasona em cirurgias de terceiros molares demonstrou uma significativa redução de dor pós-operatória, quando a droga era administrada 2 horas antes do procedimento (Baxendale *et al.* 1993).

Com relação ao tempo decorrido para a primeira tomada da medicação analgésica de resgate, os voluntários demoraram 2,4 horas a mais quando tratados com ceterolaco, comparado ao tratamento com a dexametasona. Pode-se inferir que nas condições em que foi realizado este estudo (administração prévia a cirurgia de 30 mim) o ceterolaco tenha promovido uma analgesia preemptiva mais significativa que o corticosteroide. Ainda assim, há que se considerar, que talvez a dexametasona não tenha exercido seus efeitos em toda sua

plenitude, devido ao tempo biológico necessário para que ocorra a inibição da síntese de proteínas inibitórias da fosfolipase A₂.

Já quanto ao consumo de analgésico no período pós-operatório, os resultados apontam que nove (22,5%) tratados com dexametasona não utilizaram nenhum comprimido de analgésico, achado este que encontra suporte nos ensaios de Klongnoi *et al.* (2012), que demonstraram que a dexametasona administrada 1 hora antes do procedimento reduz significativamente o consumo de paracetamol nas cirurgias de terceiros molares retidos, quando comparado ao placebo. Além disso, seis voluntários que fizeram uso de cetorolaco (15 %) também não apresentaram necessidade de medicação resgate. Estes são reafirmados por Olmedo *et al.* (2001) e Daniels *et al.* (2001), os quais relataram que 15% e 16% dos voluntários que fizeram uso de cetorolaco 10 mg via oral e 60 mg intramuscular, respectivamente, não necessitaram de medicação analgésica de resgate nas primeiras 48 horas pós-operatórias.

Para avaliar a presença e intensidade da dor pós-cirúrgica, optou-se por empregar a Escala Visual Analógica, aliada ao consumo da medicação analgésica de resgate, metodologia está suficientemente testada e validada na literatura científica (Markiewicz *et al.*, 2008; Daniels *et al.*, 2009; Mehlich *et al.*, 2009; Gopalraju *et al.*, 2014). Quanto à intensidade da dor nos tempos de 24 e 48 horas pós-operatórias, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos em ambos os tempos citados. Em relação aos que apresentaram dor nas primeiras 48 horas (56 sujeitos), a intensidade de dor foi classificada como leve a moderada, sem nenhum caso de dor intensa, demonstrando a eficácia de ambos os tratamentos. Também houve uma correlação direta entre o consumo de analgésico e a intensidade de dor, sendo que a maioria dos voluntários necessitou do uso de analgésico no período de 30 min a 9,6 horas. Isto confirma o conceito de Seymour *et al.* (1985) e Ong *et al.* (2004), quando dizem que a dor pós-extração de terceiros molares retidos ocorre usualmente no período de 12 horas após a cirurgia, com intensidade máxima após 6 horas.

Desta forma, os dois tratamentos farmacológicos se mostraram equivalentes em relação ao controle da dor e à experiência de dor relatada pelos indivíduos. Da mesma forma, Claseman *et al.* (1998) mostraram que 30 mg de cetorolaco IV e 8 mg de dexametasona IV, e os dois fármacos em associação, utilizados na exodontia dos quatro terceiros molares não apresentaram diferenças estatísticas em relação à intensidade da dor pós-operatória,

confirmando os dados apresentados no presente trabalho. Em um estudo recente, Paiva-Oliveira *et al.* (2015) também não encontraram diferenças estatísticas em entre a dexametasona e cetorolaco na dor pós-operatória em um período avaliado de 72 h pós-operatórias.

Por fim, numa análise crítica dos resultados obtidos, nessa pesquisa ficou demonstrado que uma única dose de dexametasona 4 mg, via oral, ou de cetorolaco 10 mg sublingual, são suficientes para promover a analgesia preemptiva e controlar a dor pós-operatória imediata em cirurgias de terceiros molares retidos, restringindo o uso de medicação analgésica de resgate.

Dessa forma, a adesão e conforto dos pacientes é muito maior, além de não ficarem expostos aos efeitos adversos destes medicamentos. Acredita-se que resultados ainda melhores poderiam ser obtidos com o regime de analgesia perioperatória, que tem início antes de ocorrer a lesão tecidual, sendo mantido nas primeiras 24 horas pós-cirúrgicas (Andrade, 2014). Portanto fica a sugestão de futuros trabalhos para se testar esta hipótese, por meio de diferentes anti-inflamatórios e analgésicos.

7 CONCLUSÃO

Dentro das condições em que foi realizado esta pesquisa, tendo como modelo as cirurgias bilaterais de terceiros molares, o cetorolaco foi superior à dexametasona quanto ao tempo de duração de analgesia preemptiva, com ambos os tratamentos apresentando efeitos similares em relação ao controle da dor pós-operatória.

REFERÊNCIAS *

1. Agostinho CN, da Silva VC, Maia Filho EM, Cruz ML, Bastos EG. The efficacy of 2 different doses of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus, and pain after third molar extractions. *Gen Dent*. 2014;62(6):1-5.
2. Alexander R, Thronsdon RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 2000;90(4):406-15.
3. Alsarra IA, Alanazi FK, Mahrous GM, Abdel Rahman AA, Hezaimi KA. Clinical evaluation of novel buccoadhesive film containins ketorolac in dental and post-oral surgery pain management. *Pharmazie*. 2007;62:773-778.
4. Amantea B, Gemelli A, Migliorini F, Tocci R. Preemptive analgesia or balanced periemptive analgesia? *Minerva Anesthesiol*. 1999;65(1-2):19-37.
5. Andrade ED. *Terapêutica medicamentosa em Odontologia*. 3 ed. São Paulo: Artes Medicas; 2014.
6. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia*. 1993 Nov;48(11):961-4.
7. Bauer HC, Duarte FL, Horliana AC, Tortamano IP, Perez FE, Simone JL, Jorge WA. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg*. 2013 Sep;17(3):165-71.
8. Barroso AB, Lima V, Guzzo GC, Moraes RA, Vasconcellos MC, Bezerra MM, Viana FA, Bezerra RC, Santana GS, Frota-Bezerra FA, Moraes MO, Moraes ME. Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphenadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(9):1241-7.
9. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2007;19(1):117-28.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Manual de especialidades em saúde bucal*. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
11. Buckley MM, Brogden RN. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*. 1990;39(1):86-109.
12. Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(12):1379-89.
13. Claseman TS, Foley WL, Davis RD, Morrison JW, Palmore CA, Murchison DF. A clinical evaluation of the analgesic efficacy of preoperative administration of ketorolac and dexamethasone following surgical removal of third molars. *Anesth Prog*. 1998;45(3):110-6.
14. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain*. 1997;72:95-7.

* De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed.

15. Daniels S, Reader S, Berry P, Goulder M. Onset of analgesia with sodium ibuprofen, ibuprofen acid incorporating poloxamer and acetaminophen--a single-dose, double-blind, placebo-controlled study in patients with post-operative dental pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Apr;65(4):343-53.
16. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard RC. A Double-Blind, Randomized Comparison of Intramuscularly and Intravenously Administered parecoxib Sodium Versus Ketorolac and Placebo in a Post-Oral Surgery Pain Model. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(7):1018-31.
17. Danda AK, Krishna Tatiparthi M, Narayanan V, Siddareddi A. Influence of primary and secondary closure of surgical wound after impacted mandibular third molar removal on postoperative pain and swelling--a comparative and split mouth study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(2):309-12.
18. Darawade DA, Kumar S, Mehta R, Sharma AR, Reddy GS. In search of a better option: dexamethasone versus methylprednisolone in third molar impaction surgery. *J Int Oral Health*. 2014 Nov-Dec;6(6):14-7.
19. Dionne R. Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes? *Compend Contin Educ Dent* 2000 Jan;21(1):48,51-56.
20. Evans AW, Leeson RM, Petrie A. Correlation between a patient-centred outcome score and surgical skill in oral surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Dec;43(6):505-10.
21. Fiorucci S, Meli R, Bucci M, Cirino G. Dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. A new avenue in anti-inflammatory therapy? *Biochemical Pharmacology*. 2001;62(11):1433-38.
22. Fisher SE, Frame JW, Rout PG, McEntegart DJ. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *Br Dent J*. 1988 Jun 11;164(11):351-4.
23. Gopalraju P, Lalitha RM, Prasad K, Ranganath K. Comparative study of intravenous Tramadol versus Ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery--a prospective randomized study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Jul;42(5):629-33.
24. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician*. 2001;63:1979-84.
25. Grant GM1, Mehlich DR. Intranasal ketorolac for pain secondary to third molar impaction surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(5):1025-1031.
26. Gutta R, Koehn CR, James LE. Does Ketorolac have a preemptive analgesic effect? A randomized, double-blind, control study. *J Oral Maxillofac. Surg*. 2013;71(12):2029-34.
27. Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. 5.ed. São Paulo: Elsevier; 2009.
28. Isik K, Unsal A, Kalayci A, Durmus E. Comparison of three pain scales after impacted

third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Dec;112(6):715-8.

29. Isordia-Espinosa MA, Pozos-Guillen AJ, Martinez-Rider R, Herrera-Abarca HE, Perexurizer J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Cir Bucal.* 2011;16(6):776-80.

30. Júnior JOL, Serrano SC, Teodoro AL, Dana BA. Os anti-inflamatórios não hormonais. *Prática hospitalar* 2000;51:173-8.

31. Jung YS1, Kim MK, Um YJ, Park HS, Lee EW, Kang JW. The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: comparison on effect of preemptive analgesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Nov;100(5):559-63.

32. Kang SH, Choi YS, Byun MK. Effect of preoperative prednisolone on clinical postoperative symptoms after surgical extractions of mandibular third molars. *Aust Dent J.* 2010;55(4):462-7.

33. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids as nonsteroidal anti-inflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature. *Can J Anesth.* 2001;48(11):1091–1101.

34. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E, Lauderdale F. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature. *Oral Surg oral med oral pathol oral Radiol.* 2009;107:630-640.

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

36. Laureano-Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(2):129-32.

37. López-Carriches C, Martínez-González JM, Donado-Rodríguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:440-5.

38. Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2008;66(9):1881-1894.

39. Mehlich DR, Aspley S, Daniels SE, Southerden KA, Christensen KS. A single-tablet fixed-dose combination of racemic ibuprofen/paracetamol in the management of moderate to severe postoperative dental pain in adult and adolescent patients: a multicenter, two-stage, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, factorial study. *Clin Ther.* 2010 Jun;32(6):1033-49.

40. Moore RA1, Straube S, Paine J, Derry S, McQuay HJ. Minimum efficacy criteria for

comparisons between treatments using individual patient meta-analysis of acute pain trials: examples of etoricoxib, paracetamol, ibuprofen, and ibuprofen/paracetamol combinations after third molar extraction. *Pain*. 2011 May;152(5):982-9.

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

42. Morszczak EJ, Jung D, Yee J, Bynum L, Sevelius H, Massey I. Ketorolac Tromethamine Pharmacokinetics and Metabolism After Intravenous, Intramuscular, and Oral Administration in Humans and Animals. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;(6):33.

43. Olmedo MV, Gálvez R, Vallecillo M. Double-blind parallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. *Pain*. 2001 Feb 1;90(1-2):135-41.

44. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain. *Anesthesia and Analgesia*. 2010;110(4):1170-1179.

45. Ong KS, Seymour RA, Chen FG, Ho VC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(8):771-6.

46. Ong KS, Tan JM. Preoperative intravenous tramadol versus Ketorolac for preventing postoperative pain after molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Apr;33(3):274-8.

47. Ong KS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100(3):757-73.

48. Paiva-Oliveira JG, Bastos PR, Cury Pontes ER, da Silva JC, Delgado JA, Oshiro-Filho NT. Comparison of the anti-inflammatory effect of dexamethasone and ketorolac in the extractions of third molars. *Oral Maxillofac Surg*. 2015 Nov 16. [Epub ahead of print].

49. Pell GS, Gregori GT. A classification of impacted mandibular third molar. *J Dent Educ*. 1937;1:157.

50. Peterson, Larry J. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

51. Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Aguirre-banuelos P, Perez-Urizar J. Preemptive analgesic effect of tramadol after mandibular third molar extraction: a pilot study. *J Oral maxillofac Surg*. 2007;65:1315-20.

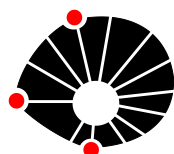
52. Rocha APC, Kraychete DC, Lemonica L, Carvalho LR, Barros GAM, Garcia JBS, Sakata RK. Dor: Aspectos atuais da sensibilização periférica e central. *Rev Bras Anestesiologia*. 2007;57(1):94-105.

53. Ross R, Odland G. Human wound Repair. *J Cell Biol*. 1968 Oct ;39(1):152–168.

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

55. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. A investigation into post-operative pain after third molar surgery under local anesthesia. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1985;23:410-18.
56. Simone JL, Jorge WA, Horliana AC, Canaval TG, Tortamano IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res*. 2013;27(3):266-71.
57. Solomon DH. NSAIDs: Mechanism of action. UpToDate. 2007 June.
58. Sotto-Maior BS, Senna PM, Assis NMSP. Corticosteroids or Cyclooxygenase 2- selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery. *J Craniofac Surg*. 2011;22(2): 759-62.
59. Song IH, Gold R, Straub RH. New Glucocorticoids on the horizon: repress, don't active! *J Rheumatol*. 2005; 32(6):1199-207.
60. Trindade AKP, Giglio FPM, Colombini-Ishikiriama BL, Calvo AM, Modena KCS, Ribeiro DA, Dionísio T J, Brozoski DT, Lauris JRP, Faria FAC, Santos CF. 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*. 2012;114:27-34.
61. Woolf, C. J.; Chong, M-S. Preemptive analgesia. Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth. Analg*. 1993 77(2):362-79.
62. Wright G, Smith A. Intra-muscular Ketorolac administered as a supplemental analgesic for removal of impacted third molar teeth: A prospective study. *Aust Dent Journal*. 2002;47(1):41-4.
63. Zereiner T, Aydintug YS, Sencimen M, Bayar GR, Yazici M, Altug HA, Misir AF, Acikel C. Clinical comparison of submucosal injection of dexamethasone and triamcinolone acetonide on postoperative discomfort after third molar surgery. *Quintessence Int*. 2015;46(4):317-26.

APÊNDICE 1 - Ficha de avaliação para o operador



Protocolo de pesquisa

Projeto: “Analgesia preemptiva e controle da dor pós-operatória em cirurgias de terceiros molares: estudo comparativo entre dexametasona e cetorolaco”.

Nome do paciente: _____ Data: ____/____/____

Primeira Cirurgia ()

Primeira Cirurgia ()

Dente: () 28/38

() 18/48

TRATAMENTO 1 ()

TRATAMENTO 2 ()

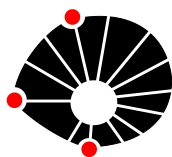
Início da cirurgia (a partir da incisão): ____h____

Término da cirurgia (sutura da ferida): ____h____

Volume de anestésico empregado: (número de tubetes): _____

Intercorrências (descrever): _____

APÊNDICE 2 - Ficha de avaliação para os voluntários da pesquisa



Protocolo de pesquisa

Projeto: “Analgesia preemptiva e controle da dor pós-operatória em cirurgias de terceiros molares: estudo comparativo entre dexametasona e cetorolaco”.

Nome: _____ Data: ____/____/____

Término da cirurgia: ____h____

TRATAMENTO 1 ()

TRATAMENTO 2 ()

1) Anote o horário da tomada do primeiro comprimido de analgésico ____:____

3) Anote quantos comprimidos do analgésico você tomou após a cirurgia? _____

4) Assinale, com um traço vertical, a sua sensação de dor nos seguintes horários:

____h____: (Na tomada do primeiro comprimido de analgésico)

nenhuma dor

_____ pior dor possível

____h____: (24h após o término da cirurgia)

nenhuma dor

_____ pior dor possível

____h____: (48h após o término da cirurgia)

nenhuma dor

_____ pior dor possível

**ANEXO 1: Certificado de aprovação do projeto de pesquisa pelo
Comitê de Ética e Pesquisa da FOP/ Unicamp, sob o protocolo 124/2013**

	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS	
CERTIFICADO		
O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Analgesia preemptiva e controle da dor posoperatoria em cirurgias de terceiros molares: estudo comparativo com dexametasona e cetorolaco", protocolo nº 124/2013, dos pesquisadores Salete Meiry Fernandes Bersan e Eduardo Dias de Andrade, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 11/12/2013.		
The Ethics Committee in Research of the Piracicaba Dental School - University of Campinas, certify that the project "Preemptive analgesia and control of postoperative pain in third molar surgery: comparison with dexamethasone and ketorolac", register number 124/2013, of Salete Meiry Fernandes Bersan and Eduardo Dias de Andrade, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee on Dec 11, 2013.		
 Prof. Dr. Felipe Bevilacqua Prado Secretário CEP/FOP/UNICAMP	 Profa. Dra. Livia Maria Andaló Tenuta Coordenadora CEP/FOP/UNICAMP	
Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição. Note: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.		