



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

ANA PAULA GUERREIRO BENTES

ANALGESIA PERIOPERATÓRIA EM EXODONTIAS DE  
TERCEIROS MOLARES MANDIBULARES RETIDOS:  
COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS.

PIRACICABA

2016

ANA PAULA GUERREIRO BENTES

ANALGESIA PERIOPERATÓRIA EM EXODONTIAS DE  
TERCEIROS MOLARES MANDIBULARES RETIDOS:  
COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS.

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos 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 à versão final da Tese defendida pela aluna Ana Paula Guerreiro Bentes, e orientada pelo Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade

PIRACICABA

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CNPq, 140925/2012-0

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

B444a Bentes, Ana Paula Guerreiro, 1985-  
Analgesia perioperatória em exodontias de terceiros molares mandibulares  
retidos : comparação entre dois protocolos / Ana Paula Guerreiro Bentes. –  
Piracicaba, SP : [s.n.], 2016.

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

1. Analgesia. 2. Terceiros molares. 3. Nimesulida. 4. Diclofenaco. 5. Dor. 6.  
Edema. 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:** Perioperative analgesia in mandibular third molar surgery :  
comparison between two protocols

**Palavras-chave em inglês:**

Analgesia

Third molars

Nimesulide

Diclofenac

Pain

Edema

**Área de concentração:** Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica

**Títuloção:** Doutora em Odontologia

**Banca examinadora:**

Eduardo Dias de Andrade [Orientador]

Fabiano Capato de Brito

Rogério Heládio Lopes Motta

Francisco Carlos Groppo

Marcio de Moraes

**Data de defesa:** 26-02-2016

**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 26 de Fevereiro de 2016, considerou a candidata ANA PAULA GUERREIRO BENTES aprovada.

PROF. DR. EDUARDO DIAS DE ANDRADE

PROF. DR. FABIANO CAPATO DE BRITO

PROF. DR. ROGÉRIO HELÁDIO LOPES MOTTA

PROF. DR. FRANCISCO CARLOS GROPPA

PROF. DR. MARCIO DE MORAES

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

## **Dedicatória**

Aos meus amados Pais, os maiores orgulhos da minha vida e meu porto seguro, pelo amor, exemplo, confiança nas minhas escolhas e pelo apoio incondicional. Às minhas irmãs, Camila e Marta, por todos os momentos de descontração, apoio e, principalmente, pela nossa relação de carinho, respeito, companheirismo e amizade. Ao meu marido, por ter trazido à minha vida mais amor, paz e crescimento, pela compreensão e apoio nos momentos difíceis e pelos infinitos sonhos juntos... Amo vocês!

## **Agradecimentos Especiais**

À **Deus**, por ter me dado a vida, por tê-la mantido sempre com tantas alegrias, cercada por pessoas especiais e por permitir conquistar mais essa etapa.

Ao meu orientador e amigo, que eu admiro imensamente, **Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade**, por ter me aceito e recebido como orientada, pela convivência, respeito e dedicação em todos esses anos e por todos os seus valiosos ensinamentos que me fizeram evoluir pessoalmente e profissionalmente. O senhor é meu exemplo a seguir.

Aos professores da área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP/UNICAMP, especialmente aos queridos mestres que tanto admiro: **Profa. Dra. Maria Cristina Volpato, Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo e Prof. Dr. Pedro Luiz Rosalen**. Agradeço por todo o aprendizado que tive e pela convivência tão harmoniosa.

Em especial à **Profa. Dra. Maria Cristina Volpato**, por estar sempre disposta a me ouvir e ajudar tanto no âmbito profissional quanto no pessoal. Obrigada por tudo que fez por mim, pela compreensão e por todos os ensinamentos.

À **Profa. Dra. Luciana Asprino**, colegas da pós-graduação e secretárias da área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, pela receptividade, disponibilidade e dedicação, fundamentais para a realização deste estudo.

Aos membros da minha banca de qualificação, **Prof. Dr. José Ranali, Profa. Dra. Maria Cristina Volpato e Prof. Dr. Sidney Figueroba Raimundo**, por todas as valiosas contribuições a este trabalho.

À **Elisa**, pela gentileza, carinho, competência e disponibilidade de sempre.

À **Eliane**, pela alegria, amizade e carinho.

Ao **José Carlos** pela ajuda e por animar nossas festas com sua música.

Aos colegas da área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica com quem tive o prazer de conviver: Marcos, Paula, Cleiton, Irlan, Laila, Luiz, Camila, Luciano, Bruna, Lívia, Marcelo, Bruno (Bigode), Talita, Josy, Bruno Nani. Agradeço

pela união, pelos momentos de descontração, pela ajuda nos trabalhos e por tornarem minhas idas à FOP sempre tão alegres e divertidas.

Em especial aos meus amigos de todas as horas, Marcos e Cleiton, que desde o início me acompanharam nas batalhas da pós-graduação. Obrigada pelo acolhimento, amizade, carinho, disponibilidade, companheirismo e aprendizado. Vocês são pessoas muito especiais e agradeço poder contar com vocês em todos os momentos. Estarão sempre em meu coração, apesar da distância.

À minha amiga-irmã, Paula, por ter entrado em minha vida nos anos mais difíceis da minha caminhada na pós-graduação, tornando tudo mais leve, divertido e sendo meu suporte nos momentos de cansaço. Obrigada pela sua amizade verdadeira, pelo companheirismo, dedicação, força e por compartilhar seu lar e seus pais maravilhosos que também foram um pouco meus nesses anos de convivência. Vocês são extraordinários e estarão sempre em meu coração.

Aos meus amados pais, Selma e Paulo, meus exemplos, pelo apoio e força em todos os momentos. Obrigada por respeitarem as minhas escolhas, investirem nelas e me proporcionarem tudo o que sempre precisei durante toda a minha vida. Obrigada pela educação, amor incondicional, carinho, amizade, conselhos e ensinamentos valiosos os quais guardo e levo comigo para toda a minha vida.

À minha irmã Camila, pelo carinho, credibilidade, amizade, força, apoio e dedicação que sempre norteou nossa relação.

Ao meu marido **Célio Jr.**, por ter sido muitas vezes meu suporte, meu porto seguro. Obrigada pela paciência, por me apoiar incondicionalmente me dando força, carinho, amor, paz e por sempre acreditar em mim para a conquista de mais este objetivo.

A toda a minha família que, apesar da distância, sempre me acompanhou com muito carinho, entendeu minhas ausências e me apoiou nas minhas escolhas.

## **Agradecimentos**

À Universidade Estadual de Campinas, por meio do reitor **Prof. Dr. José Tadeu Jorge**.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-UNICAMP), na pessoa do diretor **Prof. Dr. Guilherme Elias Pessanha Henriques**.

À coordenadora dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, **Profa. Dra. Cínthia Pereira Machado Tabchoury**.

À **Profa. Dra. Juliana Trindade Clemente Napimoga**, coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Odontologia.

Ao **Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo**, chefe do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

À Universidade Estadual de Campinas, por meio do reitor **Prof. Dr. José Tadeu Jorge**.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-UNICAMP), na pessoa do diretor **Prof. Dr. Guilherme Elias Pessanha Henriques**.

À coordenadora dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, **Profa. Dra. Cínthia Pereira Machado Tabchoury**.

À **Profa. Dra. Juliana Trindade Clemente Napimoga**, coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Odontologia.

Ao **Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo**, chefe do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Ao **CNPq**, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela concessão da bolsa de estudo para a realização deste trabalho.

À **Sra. Érica Alessandra Sinhoreti, Sra. Raquel Quintana Sachi e Ana Paula Carone** e membros da Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação da FOP-UNICAMP, pela solicitude e presteza de seus serviços.

## RESUMO

A analgesia perioperatória é um regime que tem início antes da lesão tecidual, sendo mantido no período pós-operatório imediato, com base no conceito de que os mediadores inflamatórios devem manter-se inibidos por tempo mais prolongado, pois a sensibilização central pode não ser prevenida se o tratamento for interrompido durante a fase aguda da inflamação. Sob esse aspecto, o objetivo deste estudo foi comparar dois regimes de analgesia perioperatória, tendo como modelo as cirurgias bilaterais de terceiros molares mandibulares retidos, através de um estudo de boca dividida, prospectivo, randomizado e duplo-cego. 21 voluntários, com indicação para estas intervenções, foram selecionados e submetidos ao tratamento com dexametasona 4 mg, em dose única, via oral, administrada 1h antes da intervenção, seguido de nimesulida 100 mg ou diclofenaco potássico 50 mg, a cada 12h, pelo período de 48h, tendo início imediatamente após o término do procedimento, por ocasião da primeira ou da segunda cirurgia, de forma aleatória, duplo-cega e cruzada. Como medicação de resgate foi empregada dipirona sódica 500 mg. O consumo de analgésicos de resgate foi contabilizado e a intensidade de dor foi avaliada nos tempos de 6, 8, 12, 24 e 48 horas pós-cirúrgicas. O edema e a limitação de abertura bucal foram analisados nos tempos pré-operatórios, imediatamente após, 48h e 7 dias pós-operatórios. A incidência de efeitos adversos e a impressão pessoal dos voluntários sobre os dois tratamentos também foram investigadas. O pico máximo de dor ocorreu 8h após a cirurgia no grupo da nimesulida e 6h no grupo do diclofenaco. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, embora o alívio da dor tenha sido observado a partir de 12h no tratamento com o diclofenaco e após 24h no tratamento com a nimesulida. Em média, 38% dos voluntários consumiram 2 comprimidos de analgésico. Houve decréscimo estatisticamente significativo ( $p < 0.001$ ) na máxima abertura bucal, bem como um pico máximo de edema ( $p < 0.05$ ) após 48h pós-cirúrgicas em ambos os protocolos. Nenhuma ocorrência de efeitos adversos foi relatada. Pode-se concluir que, comparativamente, ambos os protocolos de analgesia perioperatória são similarmente eficientes no controle da dor, edema e limitação de abertura bucal após a exodontia de terceiros molares retidos.

Palavras-chave: Analgesia. Terceiro molar. Nimesulida. Diclofenaco. Dor. Edema.

## ABSTRACT

Perioperative analgesia is a regime that begins before tissue injury, being held in the immediate postoperative period, based on the concept that inflammatory mediators must remain inhibited for a longer time, as central sensitization cannot be prevented if treatment is discontinued during the acute phase of inflammation. In this regard, the objective of this study was to compare two perioperative analgesia protocols, with bilateral impacted mandibular surgeries model, through a split- mouth, prospective, randomized, crossover and double-blind study. Twenty one volunteers, indicated for these interventions, were selected and submitted to treatment with 4 mg dexamethasone as a single dose orally administered 1 hour before each intervention, followed by 100 mg nimesulide or 50 mg potassium diclofenac, every 12 hours, for a period of 48 hours, starting immediately after the procedure, at the first or the second operation, randomly, double-blind and crossover. Dipyrone (500 mg) was used as rescue medication. The rescue medication intake (number) and pain intensity were evaluated at 6, 8, 12, 24 and 48 hours postoperatively. Swelling and maximum mouth opening were analyzed in the preoperative times, immediately after, 48 hours and 7 days postoperatively. The incidence of adverse effects and personal impression of volunteers on the two treatments were investigated. The peak pain score occurred at 6 h after surgery in the diclofenac group and at 8 h in the nimesulide group. There was no statistically significant difference between the groups, although the pain relief was observed from 12 h to treatment with diclofenac and after 24 h of treatment with nimesulide. 38% of the volunteers consumed an average of 2 analgesics tablets. There was a statistically significant decrease ( $p < 0.001$ ) in the maximum mouth opening and a peak of edema ( $p < 0.05$ ) after 48 hours post-surgery in both protocols. No adverse effects were reported. It can be concluded that, comparatively, both perioperative analgesia protocols are similarly effective in controlling pain, swelling and trismus after the surgical removal of third molars.

Key words: Analgesia. Third molar. Nimesulide. Diclofenac. Pain. Swelling.

## SUMÁRIO

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO                                                        | 12 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA                                             | 14 |
| 3 PROPOSIÇÃO                                                        | 25 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS                                                | 26 |
| 5 RESULTADOS                                                        | 34 |
| 6 DISCUSSÃO                                                         | 40 |
| 7 CONCLUSÃO                                                         | 48 |
| REFERÊNCIAS                                                         | 49 |
| APÊNDICES                                                           | 59 |
| Apêndice 1 - Orientações ao paciente                                | 59 |
| Apêndice 2 - Protocolo de pesquisa                                  | 60 |
| ANEXO 1 - Certificado de Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa | 64 |

## 1 INTRODUÇÃO

A remoção cirúrgica de terceiros molares mandibulares retidos provoca traumatismos aos tecidos moles e duros e isto pode resultar em considerável dor, edema e limitação da abertura bucal, sendo que o papel da medicação pré e pós-operatória para lidar com estas complicações pós-cirúrgicas já foi extensivamente avaliado, por meio de uma terapia anti-inflamatória adequada.

Por várias décadas os cirurgiões têm administrado corticosteroides antes ou imediatamente após a cirurgia de terceiros molares com o objetivo de reduzir a resposta inflamatória e os sintomas associados. Também já foi suficientemente demonstrada a melhor eficácia dos corticosteroides no controle do edema e da limitação da abertura bucal, comparada ao uso dos anti-inflamatórios não esteroides.

O principal mecanismo de ação anti-inflamatória dos corticosteroides inclui a inibição da síntese da enzima fosfolipase  $A_2$ , a qual reduz a liberação de ácido araquidônico nas células do foco inflamado. Como consequência, há um decréscimo da síntese de prostaglandinas e leucotrienos, que leva à redução do acúmulo de neutrófilos, que explica, ao menos em parte, a maior potência anti-inflamatória dos corticosteroides comparada aos Aines. Entretanto, o uso clínico dos corticosteroides em cirurgia bucal deve ser cuidadoso, racional, por curto período de tempo, pois apenas 5 dias de terapia já são suficientes para provocar imunossupressão e outros efeitos colaterais não desejáveis.

Os anti-inflamatórios não esteroides (Aines), por sua vez, tem demonstrado uma boa eficácia analgésica quando administrados após a exodontia de terceiros molares retidos, dada à redução dos escores de dor e consumo de analgésicos no período pós-cirúrgico. Apesar de produzirem uma melhor analgesia inicial que os esteroides, estes últimos são mais eficazes na supressão do edema, com menor perda funcional. Nota-se que o pré-tratamento com os Aines promove uma modesta supressão do edema quando comparados a um placebo, sugerindo que seu efeito analgésico em exodontia de terceiros molares retidos (e provavelmente em outros modelos de estudo) resulta do bloqueio do processo nociceptivo, muito mais que um efeito anti-inflamatório generalizado.

O diclofenaco é um dos Aines mais empregados na clínica odontológica. Seu mecanismo de ação anti-inflamatório é atribuído à inibição da síntese de prostaglandinas, por meio do bloqueio da enzima cicloxigenase. Fato relevante é

que além dessa ação, o diclofenaco possui um mecanismo adicional de ação analgésica, similar ao da dipirona, por deprimir a atividade nociceptora e bloquear diretamente a hiperalgesia, ou seja, após o processo doloroso ter sido desencadeado (Tonussi & Ferreira, 1994).

A nimesulida parece ser o primeiro AINE que pode afetar o sistema receptor dos glicocorticoides, contribuindo para a atividade anti-inflamatória destes últimos, por meio da fosforilação intracelular e ativação do sistema de receptores dos glicocorticoides, aumentando a ligação aos seus genes-alvo (Pelletier *et al.*, 1999).

Como foi mencionado anteriormente, no presente trabalho procurou-se testar a hipótese de que nas exodontias de terceiros molares mandibulares retidos, regimes farmacológicos compostos pela combinação de um corticosteroide de meia-vida plasmática e tecidual mais prolongada (dexametasona), administrado antes da intervenção, com um anti-inflamatório não esteroide (nimesulida ou diclofenaco), empregado pelo período de 48 horas pós-operatórias, possam se constituir em opções eficazes e seguras para a prevenção e controle da dor, edema e limitação da abertura bucal.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A exodontia de terceiros molares retidos é um dos procedimentos mais rotineiros da cirurgia bucomaxilofacial. Isso pode ser explicado pela alta incidência de dentes impactados nas sociedades modernas e também pelo possível desenvolvimento de patologias associadas a estes elementos dentários, mesmo que assintomáticos (Rafetto & Synan, 2012), já que um terceiro molar assintomático não reflete necessariamente ausência de doença (Steed, 2014).

Dessa forma, de acordo com Steed (2014), a exodontia de terceiros molares retidos deve ser considerada quando causar dor, infecção, estiver associado à destruição óssea patológica, apresentar cárie, pericoronarite, ou afetar negativamente a saúde dos dentes adjacentes. Também há indicação de remoção quando o dente estiver localizado sob área de próteses dentárias, em locais de osteotomias planejadas ou interferir no tratamento ortodôntico.

Já suas contraindicações envolvem a condição física do paciente, como nos extremos de idade ou com comprometimento sistêmico, ou quando existe a possibilidade de dano excessivo às estruturas adjacentes durante a realização da intervenção cirúrgica (Hupp *et al.*, 2009).

Ainda que a incidência de complicações pós-operatórias seja muito baixa, em torno de 4,6% (Bui *et al.*, 2003), a remoção de terceiros molares é tão comum que a morbidade de complicações na população pode possuir número significativo (Lopes *et al.*, 1995).

Dentre essas complicações, as mais comuns são a dor, o edema e a limitação de abertura bucal, ambas relacionadas à resposta inflamatória local como consequência direta e imediata do trauma cirúrgico. Esses fatores podem afetar a vida cotidiana dos pacientes, principalmente durante os primeiros cinco dias pós-operatórios (Sisk *et al.*, 1986; McGrath *et al.*, 2003; Bamgbose *et al.*, 2005).

Para minimizar a inflamação pós-operatória, uma boa técnica cirúrgica e a manipulação cuidadosa dos tecidos é de suma importância, no entanto, não a previne. Outros fatores tais como idade, gênero, história médica, uso de contraceptivos orais, presença de pericoronarite, má higiene oral, tabagismo, tipo de inclusão, duração do procedimento, experiência do cirurgião, uso de antibióticos ou

de medicamentos intra-alveolares também podem influenciar significativamente na intensidade da resposta inflamatória neste tipo de intervenção (Bouloux *et al.*, 2007).

Com o intuito de avaliar clinicamente a dor inflamatória aguda e testar a eficácia de analgésicos e anti-inflamatórios em odontologia, as exodontias bilaterais de terceiros molares mandibulares inclusos têm sido usadas como modelos de estudo, por apresentarem as seguintes vantagens: envolvem em sua grande maioria indivíduos jovens saudáveis e normalmente cooperativos, nos quais as cirurgias são previamente indicadas (eletivas), independentemente de ser objeto de estudo. Quando os elementos dentais se encontram em posição anatômica e apresentam grau de dificuldade cirúrgica similar, sendo removidos pelo mesmo operador, constituem-se num modelo ideal para avaliação comparativa de dois regimes farmacológicos, pois o voluntário funciona como controle dele mesmo (Cooper & Beaver, 1976; Pozos-Guillen *et al.*, 2007).

Além disso, neste tipo de intervenção, o início, a duração aproximada e intensidade do trauma são bem estabelecidos. A dor é de curta duração e alcança sua intensidade máxima nas primeiras 12 a 24 horas, enquanto que o edema atinge o pico entre 36 e 48h pós-cirúrgicas (Seymor & Walton, 1984; Meechan & Seymor, 1993).

### **Dor inflamatória Aguda**

A dor pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável ou uma modalidade sensorial que sinaliza a existência de estímulos destrutivos, desencadeando reflexos e reações de proteção (Woolf, 2004; Da Costa Araújo, 2012).

A dor odontogênica é classificada, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor, como dor nociceptiva, definida como a que surge de danos ou ameaças a tecidos não neuronais e em consequência da ativação de nociceptores. Estes últimos são receptores sensitivos de alto limiar de excitabilidade, capazes de transmitir e codificar estímulos nocivos (*International Association for the Study of Pain*, 2013).

Os nociceptores são sensíveis a diferentes estímulos, por isso são chamados polimodais. Quando estes são ativados por estímulos nocivos, sejam eles de natureza mecânica, química ou térmica, resultará em dor inflamatória aguda. As

fibras nervosas conduzem este estímulo desde a periferia até o sistema nervoso central, onde a dor será processada de diferentes maneiras (Ferreira, 1990; Garcia *et al.*, 2001)

Os procedimentos odontológicos invasivos promovem lesão tecidual em variáveis graus de intensidade provocando alterações na sensibilidade das fibras nervosas, deixando-as em um estado de sensibilização periférica, caracterizado por aumento na atividade espontânea neuronal, diminuição do limiar de excitabilidade dos nociceptores e, conseqüentemente aumento da resposta a estímulos anteriormente supraliminares. Este processo leva a um estado de hiperalgesia definida como um aumento da sensibilidade dolorosa frente a um estímulo que normalmente provoca dor (Garcia *et al.*, 2001).

A hiperalgesia inflamatória ocorre, pelo menos em parte, como consequência da sensibilização de nociceptores aferentes primários. Este fenômeno tem sido atribuído à ação direta de mediadores químicos inflamatórios (principalmente prostaglandinas e aminas simpatomiméticas) nos receptores presentes na membrana do nociceptor (Cunha *et al.*, 2008).

Os mediadores envolvidos na gênese da dor inflamatória também desempenham um papel essencial desencadeando outros eventos inflamatórios, incluindo edema e migração de leucócitos. Por exemplo, as prostaglandinas podem ser cruciais para a formação de edema; por sua vez, as citocinas estimulam o recrutamento de leucócitos em vários modelos de inflamação (Cunha *et al.*, 2008).

Quando ocorre lesão tecidual inicia-se uma resposta inflamatória a partir da ativação da enzima fosfolipase A<sub>2</sub>, a qual mobilizará o ácido araquidônico das membranas celulares das células lesionadas, liberando-o no citosol (Ferreira & Vane, 1979; Torabinejad & Backland, 1980). Esta molécula livre pode ser metabolizada por duas vias principais. A via da enzima lipoxigenase que leva à formação, em última análise, dos leucotrienos (LT), entre os quais o leucotrieno B<sub>4</sub>, um potente agente quimiotático para neutrófilos (Vane & Botting, 1990; Morrow & Roberts II, 2005).

Pela outra via, a da enzima cicloxigenase (COX) o ácido araquidônico é metabolizado em função do tipo celular a que está envolvido, gerando como produto

substâncias que produzirão efeitos distintos chamados de prostanoides primários: prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano A<sub>2</sub> (Vane *et al.*, 1998).

Três isoformas de COX são conhecidas. A COX-1 é uma forma constitutiva expressa em quase todos os tecidos. A COX-2 é predominantemente induzida e constitutivamente expressa em um número limitado de tecidos (medula renal, próstata, cérebro e endotélio). A isoenzima COX-2 estimula a síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias (Dionne & Berthold, 2001). Já a COX-3, uma COX-1 derivada de proteína, é mais abundante no córtex cerebral e no coração, podendo sua inibição representar um dos mecanismos pelo qual o paracetamol e a dipirona exercem sua ação analgésica e antitérmica (Botting, 2003; Trindade *et al.*, 2011).

De maneira geral, injúria tecidual causada em procedimentos cirúrgicos promove a liberação da COX-2 que induz a atividade das prostaglandinas que sensibilizam os nociceptores periféricos e geram os sintomas da inflamação (Samad & Abdi, 2001).

De acordo com sua relativa inibição das isoenzimas COX, os AINEs podem ser classificados como não seletivos, preferencialmente seletivos para COX-2 ou seletivos para COX-2 (Trindade *et al.*, 2011).

### **Controle Farmacológico da Dor e do Edema**

Para o controle da dor, são propostos atualmente três regimes analgésicos: a analgesia preventiva, a analgesia preemptiva e a analgesia perioperatória.

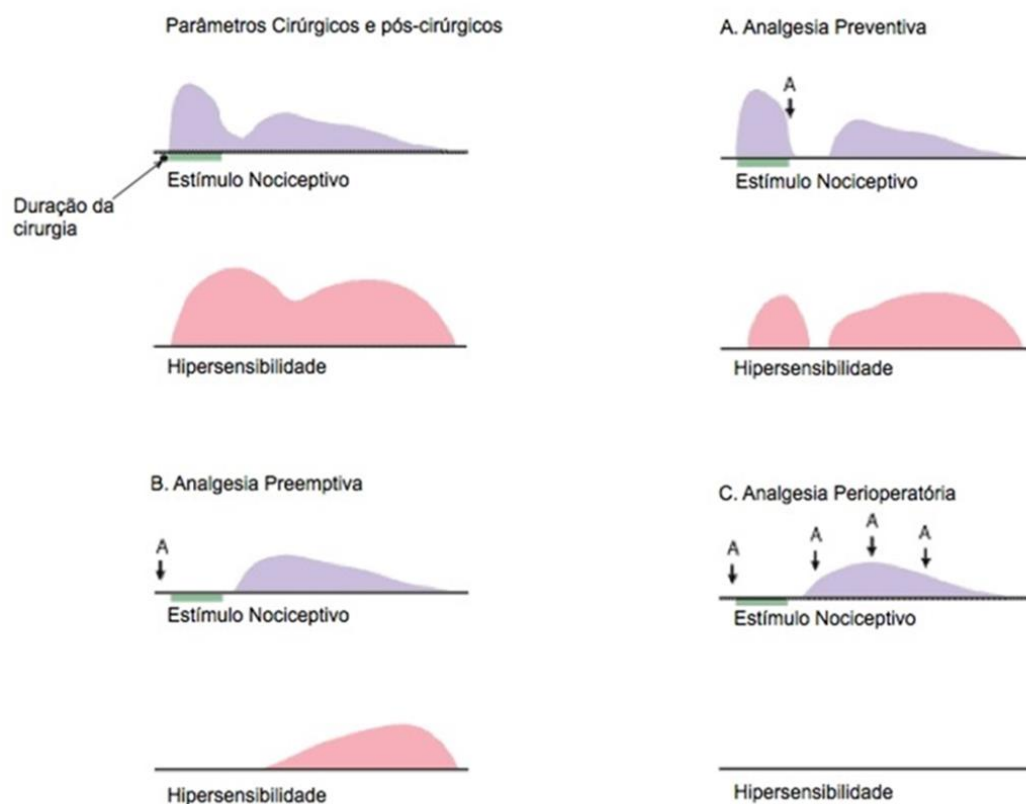
Na analgesia preventiva, o regime analgésico é introduzido imediatamente após a intervenção que gerou o trauma cirúrgico, porém antes da sensibilidade dolorosa se manifestar por parte do paciente (Pogatzki-Zahn & Zahn, 2006). Quando é instituído este regime de analgesia preventiva e, portanto, após o estímulo nociceptivo, a hipersensibilidade é interrompida por um breve momento e retomada quase que de imediato, sendo mantida ao longo do período pós-operatório (Figura 1-A).

Diferentemente, a analgesia preemptiva nada mais é do que a instituição de um regime analgésico previamente ao estímulo nocivo (lesão tecidual), com o objetivo de prevenir a hiperalgesia (sensibilização dos nociceptores) e o

subsequente estímulo que amplifica a dor (Kissin, 2000; Aznar-Arasa *et al.*, 2012). Limitando a dor provocada pelos estímulos nociceptivos, com consequente diminuição da hipersensibilidade (Figura 1-B).

Por sua vez, a analgesia perioperatória consiste na associação dos dois regimes supracitados, isto é, introduzido antes da cirurgia e mantido no período pós-operatório imediato, promovendo uma maior cobertura analgésica no período pré-, trans- e pós-cirúrgico, podendo ser considerado como forma mais adequada de tratamento analgésico caracterizado pela ausência do fenômeno de hipersensibilidade (Woolf & Chong, 1993). (Figura 1-C).

Figura 1. Esquema ilustrativo dos modelos analgésicos com relação à hipersensibilidade pós-cirúrgica (adaptado de Woolf & Chong, 1993).



Existe uma grande diversidade de medicamentos que podem ser empregados na prevenção ou tratamento da dor e edema de origem odontogênica, particularmente as de maior magnitude, como ocorre após a exodontia de terceiros molares mandibulares retidos. Dentre estes, podem ser destacados dois grupos de fármacos: os corticosteroides e os anti-inflamatórios não esteroides (Andrade, 2014).

### **Anti-inflamatórios não esteroides**

Os AINEs compõem uma grande família de fármacos, que exercem sua ação analgésica e anti-inflamatória por meio da inibição da síntese de prostaglandinas, mediante inativação das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), sendo bastante empregados para prevenir e controlar as sequelas inflamatórias decorrentes da remoção de terceiros molares mandibulares retidos. De modo geral, a eficácia de alguns deles neste tipo de intervenção já se encontra bem documentada (Buyukkurt *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2009).

Por possuírem propriedades similares, a escolha do fármaco baseia-se em seu potencial em causar efeitos adversos (Kean & Buchanan, 2005), os quais estão relacionados aos distúrbios gastrintestinais, hematológicos e alterações da função renal, além da propensão de causar reações de hipersensibilidade de fundo alérgico (Woolf & Chong, 1993; Bannwarth, 2002). Também deve ser lembrado que o uso crônico de alguns AINEs se constitui numa das causas mais frequentes de lesão hepática induzida por drogas, correspondendo a cerca de 10% do total de casos de hepatotoxicidade (Bessone, 2010).

Na maioria dos ensaios clínicos que empregam o modelo da exodontia de terceiros molares mandibulares retidos, os autores dão início ao tratamento com os AINEs logo após o final da intervenção, porém antes do início da sensação dolorosa (analgesia preventiva). A justificativa para isto pode estar baseada na dificuldade de se obter a analgesia preemptiva com os AINEs em experimentos bem controlados (Zacharias *et al.*, 1996; Kaczmarzyk *et al.*, 2010).

### **Nimesulida**

A nimesulida (4'-nitro-2'-fenoximetanosulfonanilida) é um AINE que difere dos outros compostos desta categoria por apresentar um radical sulfonanilida em

lugar de um radical carboxílico. Esse fármaco é um inibidor parcialmente seletivo da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), reduzindo a síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias. Assim como a aspirina, também inibem a agregação plaquetária, só que de forma reversível (Vane & Botting, 1990; Kim *et al*, 2009).

A estrutura química da nimesulida indica um mecanismo do tipo “limpador” (*scanner*), pelo qual o fármaco neutraliza a formação de radicais livres de oxigênio produzidos ao nível da cascata do ácido araquidônico, liberados em grande quantidade na origem do processo inflamatório por neutrófilos e macrófagos, sem influenciar a quimiotaxia e a fagocitose. Os mecanismos descritos são mais eficazes *in vivo*, o que sugere uma possível ativação biológica do composto, tornando-o um fármaco de ação anti-inflamatória potente (Rainsford, 2006).

Prontamente absorvida pelo trato gastrointestinal, a nimesulida alcança o pico de concentração plasmática variando em 1 a 3 horas depois da ingestão oral nas doses diárias recomendadas. O nível de ligação às proteínas plasmáticas é de 99% e a meia-vida de eliminação é de 2 a 5 horas. O estado de equilíbrio é alcançado dentro de 24 a 36 horas, com duas administrações diárias. Sua metabolização ocorre no fígado e sua eliminação é predominantemente renal (80%), não dando origem a fenômenos de acúmulo mesmo após administrações repetidas. Apresenta uma boa tolerabilidade gastrointestinal, sendo empregada de forma crônica no tratamento das osteoartrites (Rainsford, 2006).

Inicialmente comercializada na Itália a partir de 1985, a eficiência da nimesulida tem sido avaliada em mais de 200 estudos clínicos, envolvendo mais de 90.000 pacientes com inflamação aguda e dor. A ampla utilização desse fármaco no tratamento sintomático da dor inflamatória sustenta-se no seu rápido início de ação analgésica, que se configura evidente após 15 minutos de sua administração (Bianchi & Brogini, 2003; Pouchain *et al.*, 2015).

Apesar de já ter sido exaustivamente empregada na clínica médica e odontológica, a partir do estudo de Bessone *et al.* (1997) que associaram o uso da nimesulida com a ocorrência de hepatotoxicidade, um fluxo constante de relatos de lesões hepáticas graves foram associados a este fármaco, fazendo com que alguns países reexaminassem o perfil de segurança dessa droga (Walker *et al*, 2008; Bessone, 2010; Loh, 2011) . Apesar disso, a nimesulida ainda é empregada em 50

países de todo o mundo, sendo que outros a retiraram do mercado ou sequer aprovaram seu uso clínico (Bessone, 2010).

Como particularidade, a nimesulida parece ser o primeiro AINE que pode afetar o sistema receptor dos glicocorticoides, contribuindo para a atividade anti-inflamatória destes últimos, por meio da fosforilação intracelular e ativação do sistema de receptores dos glicocorticoides, aumentando a ligação aos seus genes-alvo (Pelletier *et al.*, 1999).

### **Diclofenaco Potássico**

O diclofenaco é um AINE rapidamente absorvido após a administração por via oral, com o pico médio das concentrações plasmáticas sendo atingidos 20-60 minutos após a ingestão de um comprimido revestido de 50 mg. Sua metabolização ocorre no fígado e sua eliminação é predominantemente na urina (60%), o restante sendo eliminado pela bile e pelas fezes. Pode causar efeitos adversos gastrointestinais ocasionais (em 1 a 10% dos indivíduos), que são minimizados quando empregado por tempo restrito.

O diclofenaco é classificado como um AINE, desde sua introdução no mercado farmacêutico, no início dos anos 70. Entretanto, já foi sugerido, que além da inibição da COX-2 e, conseqüentemente, da síntese de prostaglandinas, o diclofenaco aparentemente possui um mecanismo adicional de ação analgésica (Attal *et al.*, 1988). Esta dualidade de ação analgésica talvez possa ser explicada pelo aumento da concentração de beta-endorfina no plasma sanguíneo, conforme relatado por Martini *et al.* (1984).

Tonussi & Ferreira (1994) compararam o efeito analgésico do diclofenaco com o da indometacina, um típico inibidor da cicloxigenase, em dois testes algesimétricos que permitem a discriminação entre dois tipos de analgésico: o teste da incapacitação da articulação de joelho de ratos e o teste de hiperalgesia em patas de ratos. Os analgésicos foram administrados antes ou depois em relação à indução da hiperalgesia, obtida por meio da injeção de carragenina ou prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).

Em ambos os testes, o pré-tratamento com indometacina foi igualmente ou discretamente superior que com o diclofenaco. Entretanto, o pós-tratamento com diclofenaco foi mais eficaz que o pós-tratamento com indometacina. Isto foi

particularmente evidente no teste de hiperalgesia da pata, no qual o pós-tratamento com indometacina não foi efetivo, enquanto o diclofenaco causou analgesia dose-dependente (Tonussi & Ferreira, 1994).

Além disso, quando a nocicepção foi induzida pela PGE<sub>2</sub>, em ambos os testes, a administração de indometacina diretamente na articulação do joelho ou na pata dos animais não produziu efeito analgésico, enquanto o diclofenaco continuou a causar analgesia dose-dependente. Assim, ficou demonstrado que o diclofenaco promove um efeito direto na hiperalgesia persistente, além da sua propriedade de inibir a cicloxigenase (Tonussi & Ferreira, 1994).

Pode-se deduzir que este mecanismo de ação adicional do diclofenaco, deprimindo diretamente os nociceptores, é similar ao proposto para a dipirona, geralmente empregada no tratamento da dor já instalada, ou seja, depois que o processo de hiperalgesia já se estabeleceu (Ferreira, 1990).

### **Dexametasona**

A dexametasona faz parte do grupo dos glicocorticoides e tem sido empregada na clínica odontológica no regime de analgesia preemptiva, especialmente na remoção de terceiros molares mandibulares (Montgomery *et al.*, 1990; Neupert *et al.*, 1992; Mehrabi *et al.*, 2007), por apresentar meia-vida plasmática e tecidual mais prolongadas (Almeida *et al.*, 2000; Kim *et al.*, 2009).

Receptores intracelulares específicos para os glicocorticoides são encontrados em praticamente todas as células do organismo, cuja interação propicia diferentes ações fisiológicas. Após sua difusão pelas membranas das células alvo e ligação aos receptores, o complexo formado é translocado para o núcleo da célula e age como um fator de transcrição para genes específicos, estimulando ou inibindo sua expressão (Trummel, 1998).

Praticamente, os glicocorticoides agem suprimindo cada estágio da resposta inflamatória. Há uma diminuição da vasodilatação capilar e da exsudação plasmática, da migração de leucócitos e fagocitose. Seu maior papel no controle da inflamação é atribuído à inibição da síntese de substâncias vasoativas como as prostaglandinas e leucotrienos, assim como das citocinas. Há também uma redução generalizada da secreção de enzimas proteolíticas e lipolíticas como a fosfolipase, collagenase e elastase (Trummel, 1998).

Os glicocorticoides também estimulam a produção de lipocortina, que é uma proteína inibitória da fosfolipase A<sub>2</sub>. A inibição desta enzima diminui a disponibilidade de ácido araquidônico na área inflamada e, conseqüentemente, a síntese de seus metabólitos, como as prostaglandinas e leucotrienos (Andrade, 2014).

É interessante destacar que os glicocorticoides requerem tempo biológico para mudanças na expressão genética e nova síntese de proteínas. Como consequência, muitos dos efeitos dos glicocorticoides não são imediatos, mas se tornam aparentes após algumas horas. Este fato é de grande relevância clínica, porque certa demora geralmente é observada antes dos efeitos benéficos dos glicocorticoides se manifestarem (Trummel, 1998).

Por este motivo, os glicocorticoides têm sido testados no esquema de analgesia preemptiva, ou seja, administrados antes da ocorrência da lesão tecidual, tendo demonstrado eficácia no controle da dor e do edema pós-operatório (Baxendale *et al.*, 1993; Schmelzeisen & Frolich, 1993; Perry, 2005; Mehrabi *et al.*, 2007).

De acordo com Holte & Kehlet (2002), uma única dose de glicocorticoides inibe a síntese e/ou reduz os mediadores pró-inflamatórios na maioria dos procedimentos cirúrgicos.

Simone *et al.* (2013), compararam os efeitos analgésicos da dexametasona e do diclofenaco administrados preemptivamente em cirurgias de terceiro molares. Um total de 44 pacientes foram divididos em 3 grupos, um recebeu 50 mg de diclofenaco, outro 8 mg dexametasona e o terceiro placebo 1 h antes da cirurgia. Concluíram que o grupo da dexametasona apresentou menor intensidade de dor que os outros grupos, mostrando ser bastante efetiva no controle da dor pós-operatória.

Barron *et al.* (2004) compararam os efeitos da administração de dexametasona associada à dipirona, comparado à monoterapia com dipirona na hipersensibilidade do nervo alveolar inferior após extração de terceiros molares. Diante dos resultados obtidos, concluíram que o tratamento com dexametasona associado à dipirona, mas não com a administração isolada de dipirona, previne a hipersensibilidade sensorial pós-cirúrgicas de terceiros molares.

Bamgbose *et al.* (2005) avaliaram o efeito da associação de dexametasona e diclofenaco potássico, comparado ao uso apenas do diclofenaco sobre a dor, edema e limitação de abertura bucal após cirurgias de terceiro molares mandibulares retidos. Para um grupo foram administrados 8 mg de dexametasona (30 minutos antes da cirurgia e 4 mg 6 horas após o término da intervenção) mais diclofenaco 50 mg (30 minutos antes da cirurgia e 50 mg a cada 12 horas, durante cinco dias). O outro grupo foi tratado apenas com o diclofenaco, na mesma dosagem e posologia. Os resultados mostraram que a co-administração de dexametasona e diclofenaco foi significativamente superior do que apenas o diclofenaco no alívio da dor e do edema pós-cirúrgico, sem diferença significativa quanto a limitação de abertura bucal.

Outro estudo avaliou se a combinação de prednisolona + diclofenaco é mais efetiva do que o uso isolado da dipirona no controle da dor, edema e limitação de abertura bucal após cirurgias de terceiro molares, sendo sugerido ao final que a combinação de prednisolona (em dose única) + diclofenaco deve ser empregada sempre que houver expectativa de edema pronunciado (Buyukkurt *et al.*, 2006).

Essa interação entre os mecanismos de ação dos corticosteroides com a dipirona ou com anti-inflamatórios não esteroides sugere que a associação destes fármacos pode promover mais benefícios na prevenção e controle das complicações pós-operatórias de cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos.

Nesta direção, é tentador especular que o regime analgésico “ideal” para este tipo de intervenção cirúrgica possa ser obtido com a associação da analgesia preemptiva e preventiva, que poderia receber o nome de **analgesia perioperatória**. Nesse caso, o regime analgésico teria início antes do estímulo nocivo, sendo mantido no período pós-operatório imediato, por não mais que 48 horas.

### **3 PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste estudo foi comparar, por meio de um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e cruzado, a eficácia de dois protocolos de analgesia perioperatória, no controle da dor, edema e limitação de abertura bucal decorrente da exodontia de terceiros molares mandibulares retidos, empregando-se a associação de um corticosteroide (dexametasona) com um anti-inflamatório não esteroide (nimesulida ou diclofenaco potássico).

## **4 MATERIAL E MÉTODO**

### **4.1 Local da pesquisa**

A pesquisa foi realizada nas dependências do centro cirúrgico da Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, do Departamento de Diagnóstico Oral, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, tendo sido aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição (protocolo 02761912.7.0000.5418), cujo certificado consta do Anexo.

### **4.2 Características gerais da amostra**

De uma amostra inicial de 52 voluntários, foram selecionados 21 sujeitos, de ambos os gêneros, na faixa etária de 18 a 30 anos, classificados de acordo com a avaliação física como ASA I, que procuraram voluntariamente a Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba/Unicamp, com indicação de exodontia dos terceiros molares mandibulares inclusos, assintomáticos, sem doença periodontal e em posições e dificuldades cirúrgicas similares, analisadas através de radiografias panorâmicas e/ou tomografias computadorizadas de acordo com a classificação de Pell & Gregori (1942), sendo agendados para tal intervenção. Foram considerados voluntários aqueles indivíduos que, após tomarem conhecimento de todos os aspectos da pesquisa, concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme a resolução nº 196/96 do CONEP/MS. O convite para participação na pesquisa foi feito por meio de comunicação oral.

#### **Critérios de inclusão no estudo**

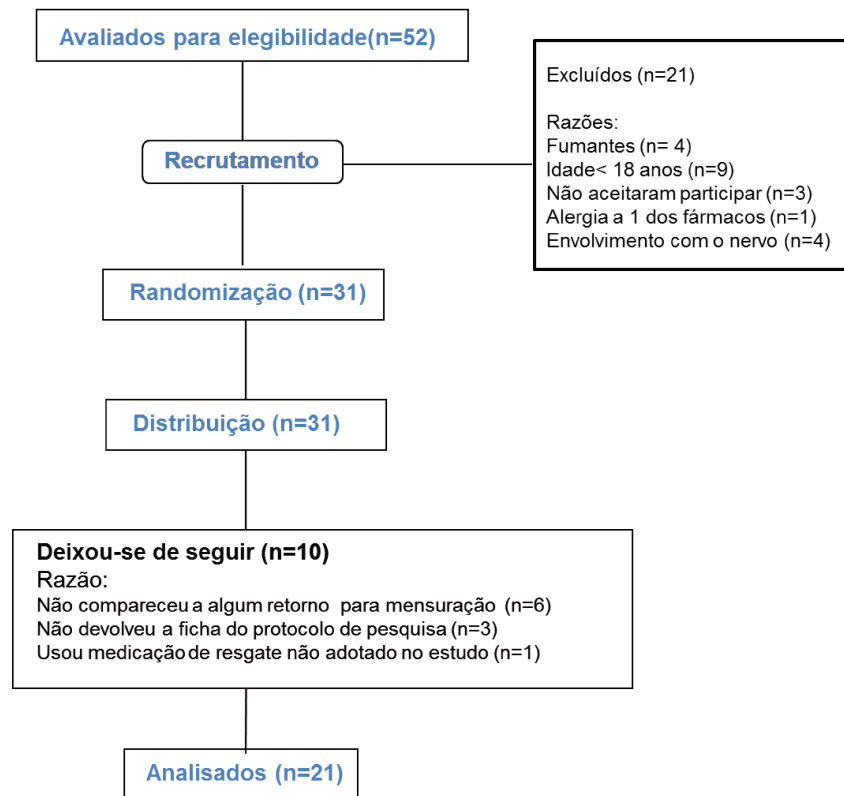
- indivíduos saudáveis, classificados com base no estado físico como ASA I;
- indicação para a exodontia bilateral dos terceiros molares mandibulares inclusos, com similaridade na posição anatômica;
- aptidão em fornecer, por escrito, consentimento para participação na pesquisa.

### **Critérios de exclusão do estudo**

- história de uso de medicação com propriedades ansiolíticas, antidepressivas, analgésicas ou anti-inflamatórias nos 21 dias que antecederam o início da pesquisa;
- história de hipersensibilidade aos fármacos, substâncias ou materiais empregados neste estudo;
- gestantes ou lactantes;
- tabagistas, etilistas ou usuários de drogas ilícitas;
- dentes com relação íntima ao trajeto do nervo alveolar inferior;
- presença de processos inflamatórios ou infecciosos bucais.
- ausência nos retornos para as mensurações ou não seguimento das recomendações indicadas.

Os voluntários incluídos e avaliados na amostra final do presente estudo foram os indivíduos que se mantiveram de acordo com os critérios de inclusão e exclusão supracitados, bem como executaram e concluíram todas as etapas da pesquisa. Dessa forma, totalizando 21 voluntários como mostra detalhadamente a Figura 2.

Figura 2. Fluxograma do recrutamento de voluntários para este estudo.



#### 4.3 Delineamento geral e descrição dos procedimentos experimentais

As exodontias dos terceiros molares foram realizadas por um único operador, professor do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Buco-Maxilo-Facial, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp (nível de Doutorado), com grande experiência neste tipo de intervenção, que seguiu o protocolo cirúrgico estabelecido pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP/Unicamp, descrito adiante.

Os voluntários foram agendados para a cirurgia em duas sessões clínicas separadas (um lado de cada vez) com no mínimo três semanas de intervalo entre elas, sendo alocados em um dos dois grupos da pesquisa de acordo com uma lista codificada randomizada gerada por computador.

Como protocolo farmacológico, todos os voluntários, indistintamente, receberam um comprimido com 4 mg de dexametasona (*Decadron® – Prodome Química e Farmacêutica Ltda.*) para ser tomado, por via oral, uma hora antes do início de cada intervenção cirúrgica com o objetivo de prevenir a hiperalgesia e o edema pós-operatório (Andrade, 2014). A profilaxia antibiótica cirúrgica não foi empregada em nenhum caso.

No dia da cirurgia, imediatamente após o término da explicação dos cuidados pós-operatórios, os voluntários foram submetidos a dois tratamentos distintos, por ocasião da primeira e da segunda intervenção cirúrgica, de forma aleatória, recebendo em uma das intervenções nimesulida 100 mg (*Scaflan®, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica S.A.*), a cada 12h, por 2 dias, e na outra intervenção diclofenaco potássico 50 mg (*Cataflan®, Novartis Biociências S.A.*), a cada 12h, por 2 dias, via oral, constituindo os dois grupos experimentais da pesquisa.

Como medicação analgésica de suporte, os voluntários receberam os comprimidos e foram orientados a tomar 1 comprimido de analgésico (dipirona sódica 500 mg) a cada 4 horas, somente em caso de dor.

Os comprimidos dos anti-inflamatórios foram previamente codificados como **protocolo 1 ou protocolo 2**, sendo oferecidos aos sujeitos da pesquisa de forma aleatória, de acordo com o lado operado (direito ou esquerdo) e com a cronologia das cirurgias (primeira ou segunda), variáveis estas identificadas apenas após a análise final dos resultados da mesma. Portanto, os pesquisadores e os próprios voluntários, não tiveram conhecimento prévio de qual tratamento farmacológico estava sendo empregado, caracterizando o estudo como duplo cego e cruzado.

**Antissepsia:** a antissepsia intrabucal foi feita por meio de um bochecho vigoroso, durante um minuto, com solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,2% (*Proderma Farmácia de Manipulação Ltda.*). Para a antissepsia extrabucal, foi empregada solução aquosa de digluconato de clorexidina a 2% (*Proderma Farmácia de Manipulação Ltda.*). Além disso, foram obedecidos todos os outros cuidados de rotina para a manutenção da cadeia asséptica.

**Anestesia local:** foi empregada a solução de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, (*Alphacaína – DFL Química e Farmacêutica Ltda.*), não excedendo o volume de 3,6 mL, equivalente ao contido em 2 tubetes anestésicos. A anestesia local foi realizada através da técnica clássica de bloqueio dos nervos alveolar inferior e lingual, seguida de um bloqueio suplementar do nervo bucal na região do triângulo retromolar, com os devidos cuidados de aspiração prévia e injeção lenta da solução anestésica (Malamed, 2013).

**Procedimentos cirúrgicos propriamente ditos:** constatada a anestesia local, as exodontias dos terceiros molares mandibulares inclusos foram realizadas de acordo com a técnica adotada pela Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp, que consiste de uma incisão mucoperiosteal com lâmina de bisturi número 15, osteotomia mecânica com broca tronco-cônica nº 702 XXL, odontosseção e remoção do terceiro molar com auxílio de extratores de Seldin retos e curvos. Em seguida, foi feita a irrigação do alvéolo dentário com solução fisiológica de NaCl 0,9% e coaptação das bordas da ferida, suturando-se os tecidos com fio de seda 4.0 através de pontos simples separados, que foram removidos após um período de 7 dias.

Foi obedecido o intervalo mínimo de 21 dias entre a primeira e segunda cirurgias (Van Gool *et al.*, 1977).

**Cuidados pós-operatórios** – após a cirurgia, os voluntários foram orientados a se alimentar por meio de uma dieta líquida ou semilíquida, hiperproteica, evitar esforço físico, exposição ao sol e outras recomendações de rotina indicadas neste tipo de intervenção. A higienização da região operada, em ambiente domiciliar, foi recomendada passadas 24 horas da intervenção, com a orientação de bochechar uma solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12% (*Proderma Farmácia de Manipulação Ltda.*), por 30 a 40 s, duas vezes ao dia, com intervalos de 12 horas, até a consulta de retorno para a remoção da sutura, após 7 dias.

#### 4.4 Avaliação do grau de ansiedade dos voluntários

Por ocasião da consulta inicial, antes do dia agendado para cada intervenção (primeira e segunda), foi empregada a Escala de Ansiedade de Corah

(1969), que consiste de um questionário com 4 perguntas, cada uma com 5 alternativas de resposta, que procura avaliar os sentimentos, sinais e reações dos pacientes relacionados ao tratamento odontológico. Cada alternativa de resposta recebeu uma determinada pontuação, de 1 a 5, sendo que, ao final, os pacientes foram classificados quanto ao grau de ansiedade com base na somatória destes pontos (Apêndice 2). A terminologia empregada nas questões foi adaptada para melhor compreensão por parte dos sujeitos da amostra (Quintana-Gomes Jr., 2002).

#### 4.5 Avaliação da dor pós-operatória

Ao final de cada ato cirúrgico, os voluntários receberam uma ficha devidamente codificada (protocolo 1 ou 2), sendo instruídos a anotar o horário exato no qual cessaram os efeitos da anestesia local. Neste mesmo momento, descreveram qual sensação estavam experimentando, com base numa Escala Verbal Descritiva (EVD) com quatro indicadores, numerados de **0 a 3**, como se segue:

**0** = não estou sentindo nenhum tipo de dor.

**1** = estou sentindo certo desconforto, mas não vejo necessidade de tomar um comprimido de analgésico (dipirona sódica 500 mg).

**2** = a dor está incomodando. Vou tomar o comprimido de analgésico.

**3** = estou sentindo muita dor. Vou tomar o comprimido de analgésico e se a dor não for aliviada, vou avisar o dentista.

Nesta mesma ficha constava uma escala analógica visual (EAV), composta de um traço horizontal com 100 mm, com a extremidade esquerda da escala sendo equivalente a **nenhuma dor** e a extremidade direita **pior dor possível** (Husckisson, 1982; Jensen *et al.*, 1986; Martineli, 2001).

---

nenhuma dor

pior dor possível

Nesta escala, os voluntários foram orientados a assinalar com um traço vertical a incidência e intensidade de dor após cada intervenção, nos tempos pré-estabelecidos (6, 8, 12, 24 e 48 horas pós-operatórias).

O espaço compreendido entre a extremidade nenhuma dor e o traço vertical assinalado na escala foi medido por meio de um paquímetro eletrônico digital (*Starrett® 6"/150 mm*).

Análise adicional incluiu avaliação do tempo entre o final da cirurgia até quando o consumo da medicação de escape tornou-se necessário para o paciente (Ong *et al.*, 2004). Assim, os voluntários anotaram em um espaço específico da ficha, o número total de comprimidos do analgésico empregado como medicação de escape consumidos no período de até 48 horas após o procedimento cirúrgico, bem como o horário de tomada do primeiro analgésico, caso ocorresse.

#### 4.6 Avaliação do edema pós-cirúrgico

No pré-operatório foi avaliado e anotado na ficha o contorno facial do paciente através da técnica descrita por Markovick & Todorovic (2007). Esta técnica (Figura 3) consiste na medida da distância entre a ponta do queixo até a parte inferior do lobo auricular (PQLA). Ambos os pontos foram marcados previamente com o uso de henna. A partir desta medida, foi calculado o coeficiente de edema (CE) de acordo com a fórmula descrita pelos autores:

$$CE = \frac{(PQLA \text{ pós-operatória} - PQLA \text{ pré-operatória}) \times 100}{PQLA \text{ pré-operatória}}$$

Figura 3 - Método de medida do edema facial (Markovick & Todorovic, 2007).



#### **4.7 Avaliação da limitação de abertura bucal**

Foi considerada a abertura máxima pré-operatória, medida em milímetros por meio de paquímetro eletrônico digital (*Starrett® 6"/150 mm*), na face incisal entre os incisivos centrais superiores e inferiores direitos. Esse procedimento foi realizado também logo após a cirurgia e repetido nos tempos 48h e 7 dias pós-operatórios, sendo considerada a diferença entre os valores pós e pré-operatórios em milímetros.

#### **4.8 Avaliação dos efeitos adversos**

Os voluntários foram orientados a anotar no protocolo de pesquisa os efeitos adversos que ocasionalmente poderiam estar associados ao uso dos Aines (náuseas, epigastralgias, cefaleia, sonolência ou até mesmo erupções cutâneas do tipo alérgico). Da mesma forma, o uso de glicocorticoides, mesmo quando empregados por tempo restrito, pode provocar reações adversas como cefaleia, sudorese aumentada e soluços.

#### **4.9 Avaliação e preferência pelo tratamento**

Ao final de cada intervenção cirúrgica, na consulta de retorno dos 7 dias, os sujeitos da pesquisa conceituaram qualitativamente (assinando uma das opções que constavam na ficha), bem como, quantitativamente (atribuindo uma nota na ficha) para cada uma das sessões.

Após a segunda e última sessão cirúrgica, na consulta de retorno para a remoção da sutura, os voluntários foram estimulados a responder na ficha de pesquisa sobre a preferência por um dos tratamentos, com relação à qualidade do período pós-cirúrgico.

#### **5.0 Forma de análise dos resultados**

Os dados foram tratados estatisticamente, por meio da aplicação de diferentes testes: Qui-Quadrado, Teste t, teste Exato de Fisher, Wilcoxon, teste Friedman, two-way ANOVA e Kruskal-Wallis, em um nível de significância de 5%. Para aplicá-los foi empregado o software estatístico BioEstat 5.0 para Windows®.

## 5 RESULTADOS

A composição final da amostra esteve de acordo com as características dos ensaios clínicos que utilizaram o modelo de boca dividida como desenho do estudo. Um total de 52 sujeitos foram avaliados quanto à elegibilidade para participar do presente estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, bem como quanto a fidelidade na execução de todas as etapas da pesquisa. Por conseguinte, como resultado, a amostra final foi composta de 21 voluntários.

Após o tratamento estatístico dos dados, os códigos pré-estabelecidos para os tratamentos foram quebrados, mostrando que o protocolo 1 consistiu da administração oral da nimesulida 100 mg e o protocolo 2, do diclofenaco 50 mg. Como a dexametasona foi administrada em ambas as intervenções, a interpretação e comparação dos resultados será descrita simplesmente como grupo do diclofenaco ou da nimesulida.

Os dados demográficos dos sujeitos e outras possíveis variáveis observadas no estudo são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos sujeitos da pesquisa com base nos dados demográficos.

|                                                       | Gênero        |               |               | p*     | Teste        |
|-------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------|--------------|
|                                                       | Geral         | Feminino      | Masculino     |        |              |
| n (%)                                                 | 21 (100%)     | 12 (57.1%)    | 9 (42.9%)     | 0.6625 | Qui-quadrado |
| Idade em anos<br>(média±erro padrão)                  | 22.6 (±0.92)  | 21.3 (±1.17)  | 24.3 (±1.33)  | 0.1077 | teste t      |
| Peso em quilos<br>(média±erro padrão)                 | 65.8 (±3.32)  | 61.1 (±4.77)  | 72.1 (±3.77)  | 0.1018 | teste t      |
| Altura em cm<br>(média±erro padrão)                   | 165.1 (±1.73) | 161.2 (±1.69) | 170.2 (±2.54) | 0.0061 | teste t      |
| IMC em kg/m <sup>2</sup><br>(média±erro padrão)       | 24.0 (±0.98)  | 23.3 (±1.49)  | 24.9 (±1.29)  | 0.4351 | teste t      |
| Dose de diclofenaco - em mg/kg<br>(média±erro padrão) | 0.80 (±0.04)  | 0.87 (±0.06)  | 0.71 (±0.04)  | 0.0530 | teste t      |
| Dose de nimesulida - em mg/kg<br>(média±erro padrão)  | 1.60 (±0.08)  | 1.73 (±0.12)  | 1.42 (±0.07)  | 0.0531 | teste t      |

\* - Para a comparação entre os gêneros.

A Tabela 1 revela que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os gêneros considerando a idade, peso, IMC e as doses utilizadas tanto para o diclofenaco quanto para a nimesulida. Isso revela que houve homogeneidade em relação às variáveis e ao gênero.

A Tabela 2 mostra a distribuição absoluta dos sujeitos em função dos grupos e da Escala Verbal Descritiva (EVD), da escala de Corah, do uso de analgésicos, além do tempo decorrido até o uso do primeiro analgésico, da duração da cirurgia e da anestesia.

Tabela 2. Distribuição absoluta dos sujeitos em função dos grupos, da EVD, da escala de Corah, do uso e do tempo até o primeiro analgésico, da duração da cirurgia e da anestesia.

|                                       |                                  | Grupos      |            | p        | Teste           |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------|------------|----------|-----------------|
|                                       |                                  | Diclofenaco | Nimesulida |          |                 |
| Escala Verbal Descritiva              | Não estou sentindo               |             |            | 0.20     | Exato de Fisher |
|                                       | nenhum tipo de dor               | 8 (38.1%)   | 4 (19%)    |          |                 |
|                                       | Estou sentindo certo desconforto | 13 (61.9%)  | 17 (81%)   |          |                 |
| Corah                                 | Muito pouco ansioso              | 12 (57.1%)  | 5 (23.8%)  | 0.22*    | Qui-quadrado    |
|                                       | Levemente ansioso                | 8 (38.1%)   | 10 (47.6%) | 0.0233** | Exato de Fisher |
|                                       | Moderadamente ansioso            | 1 (4.8%)    | 6 (28.6%)  | 0.21***  | Exato de Fisher |
| Usou analgésicos no pós-operatório    |                                  | 7 (33.3%)   | 9 (42.9%)  | 0.75     | Qui-quadrado    |
| Não usou analgésico no pós-operatório |                                  | 14 (66.7%)  | 12 (57.1%) |          |                 |
| Quantidade de analgésicos             | 1                                | 2 (9.5%)    | 3 (14.3%)  | 0.45     | Wilcoxon        |
|                                       | 2                                | 2 (9.5%)    | 2 (9.5%)   |          |                 |
|                                       | 3                                | 2 (9.5%)    | 2 (9.5%)   |          |                 |
|                                       | 4                                | 1 (4.8%)    | 1 (4.8%)   |          |                 |
|                                       | 6                                | -           | 1 (4.8%)   |          |                 |
|                                       | Nenhum                           | 14 (66.7%)  | 12 (57.1%) |          |                 |

|                                                             |                |                   |           |         |
|-------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|-----------|---------|
| Tempo (em horas) até o 1º analgésico<br>(média±erro padrão) | 16.7 (±1.79)   | 10.4 (±1.20)      | 0.009**** | Teste t |
| Duração cirurgia – min<br>(média±desvio padrão)             | 25.5 (±7.37)   | 24.6 (±6.56)      | 0.58      | Teste t |
| Duração da anestesia – min<br>(média±desvio padrão)         | 281.7 (±51.65) | 277.4<br>(±46.17) | 0.75      | Teste t |

---

\* - Entre “muito pouco ansioso” e “levemente ansioso”

\*\* - Entre “muito pouco ansioso” e “moderadamente ansioso”

\*\*\* - Entre “levemente ansioso” e “moderadamente ansioso”

\*\*\*\* - Considerando somente aqueles que relataram o uso de analgésicos

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ( $p>0.05$ ) considerando a classificação da escala verbal descritiva, o número de usuários de analgésicos, do número de analgésicos utilizados, da duração da cirurgia e nem da anestesia. Isso indica que esses fatores não interferiram com os resultados. Entretanto, houve maior proporção de sujeitos avaliados como “moderadamente ansioso” no grupo da dexametasona+nimesulida do que no do grupo dexametasona+diclofenaco. No entanto, de uma forma geral, não houve diferenças entre os grupos na classificação de ansiedade. Além disso, o tempo decorrido entre a cirurgia e a primeira tomada do analgésico foi mais curto no grupo da nimesulida do que no grupo do diclofenaco.

A EAV ao longo do tempo pode ser observada na Figura 4 e na Tabela 3.

Figura 4. Valores de EAV (mediana, primeiro e terceiro quartis) em função dos grupos e períodos estudados.

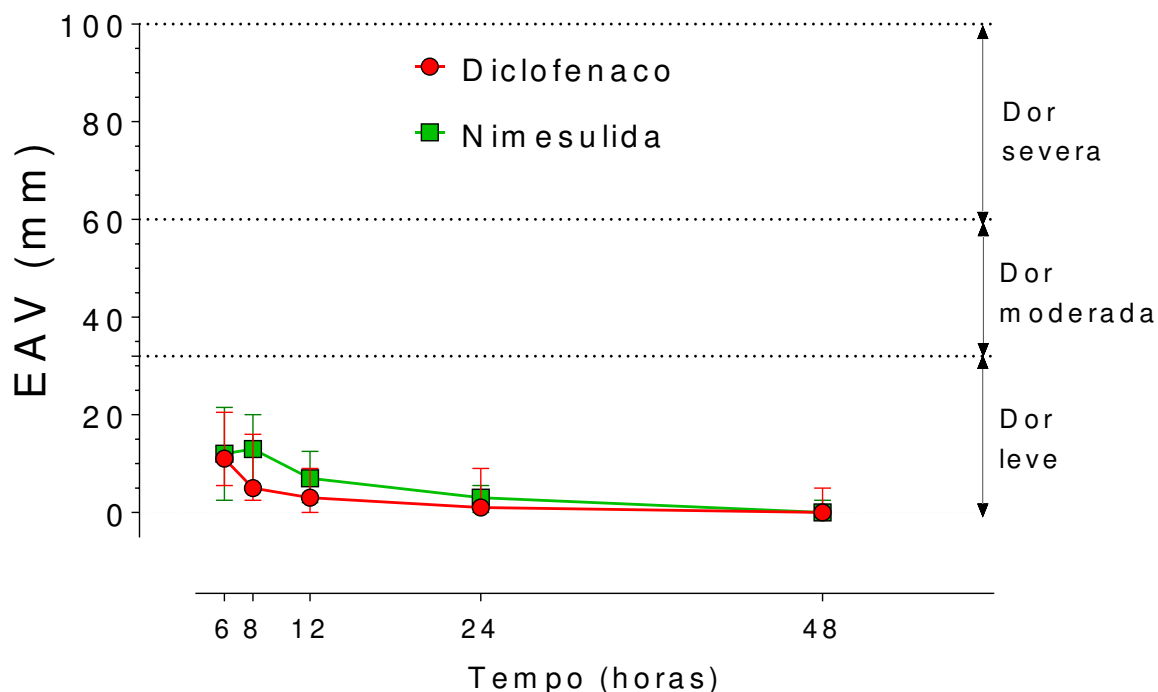


Tabela 3. Valores de intensidade de dor obtidos pela EAV durante os períodos avaliados e em função dos grupos.

|                              | EAV em mm (mediana - desvio interquartilico) |           |           |          |         |
|------------------------------|----------------------------------------------|-----------|-----------|----------|---------|
|                              | 6 h                                          | 8 h       | 12 h      | 24 h     | 48 h    |
| <b>Diclofenaco</b>           | 11 (11) a*                                   | 5 (11) ab | 3 (8) bc  | 1 (9) bc | 0 (4) c |
| <b>Nimesulida</b>            | 12 (17) a                                    | 13 (15) a | 7 (10) ab | 3 (5) b  | 0 (2) b |
| <b>p (entre tratamentos)</b> | 0.9851                                       | 0.2273    | 0.3242    | 0.8361   | 0.6891  |

\* - Letras diferentes representam diferenças estatisticamente significantes (teste de Friedman) entre os períodos de tempo considerando cada tratamento separadamente.

A análise dos dados mostrou que os valores de EAV ao longo do tempo, para ambos os grupos, podem ser considerados como dor leve, tendo como base a classificação da intensidade de dor sugerida por Collins *et al.* (1997). Não houve diferenças estatisticamente significantes (teste de Wilcoxon) entre os

tratamentos em nenhum dos períodos de tempo. Entretanto, houve diminuição significativa da EAV às 12 horas para o diclofenaco e às 24 h para a nimesulida.

A abertura bucal e o coeficiente de edema estão dispostos na Figura 5 e também na Tabela 4.

Figura 5. Média ( $\pm$  erro padrão) da abertura bucal e do coeficiente de edema após remoção dos terceiros molares, de acordo com o tratamento medicamentoso realizado.

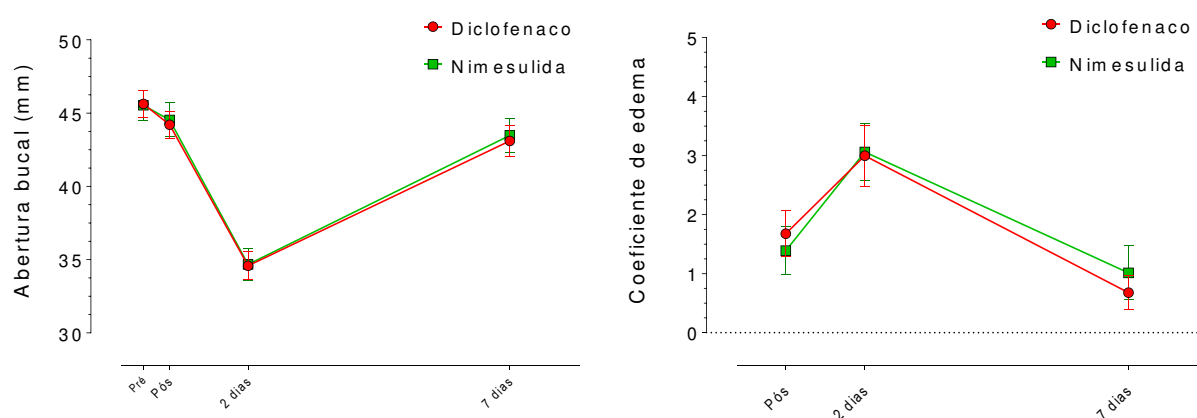


Tabela 4. Avaliação do edema e da abertura bucal no pós-operatório.

|                                                                                             |             | Períodos (média $\pm$ desvio padrão) |                       |                       |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                             |             | Pré                                  | Pós                   | 48h                   | 7 dias                |
| <b>Distância entre a ponta do queixo até a parte inferior do lobo auricular (PQLA) (mm)</b> | Diclofenaco | 135.4 ( $\pm 8.84$ )                 | 137.7 ( $\pm 9.46$ )  | 139.5 ( $\pm 9.46$ )  | 136.3 ( $\pm 8.83$ )  |
|                                                                                             | Nimesulida  | 134.8 ( $\pm 9.98$ )                 | 136.7 ( $\pm 10.18$ ) | 138.9 ( $\pm 10.29$ ) | 136.2 ( $\pm 10.63$ ) |
| <b>Abertura bucal (mm)</b>                                                                  | Diclofenaco | 45.6 ( $\pm 4.3$ )                   | 44.2 ( $\pm 4.18$ )   | 34.6 ( $\pm 4.45$ )   | 43.1 ( $\pm 4.72$ )   |
|                                                                                             | Nimesulida  | 45.5 ( $\pm 4.66$ )                  | 44.5 ( $\pm 5.33$ )   | 34.7 ( $\pm 5$ )      | 43.5 ( $\pm 5.39$ )   |
| <b>Coeficiente de Edema (%)</b>                                                             | Diclofenaco | -                                    | 1.7 ( $\pm 1.79$ )    | 3 ( $\pm 2.38$ )      | 0.7 ( $\pm 1.31$ )    |
|                                                                                             | Nimesulida  | -                                    | 1.4 ( $\pm 1.88$ )    | 3.1 ( $\pm 2.23$ )    | 1 ( $\pm 2.11$ )      |

A análise (two-way ANOVA) dos valores de abertura bucal ao longo dos períodos revelou que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos. Entretanto, houve decréscimo significativo ( $p < 0.001$ ) da abertura bucal

após 2 dias do procedimento, tanto para o tratamento com diclofenaco quanto com a nimesulida. Após 7 dias, os valores voltaram aos níveis anteriores. Da mesma forma, o coeficiente de edema também foi maior ( $p < 0.05$ ) no tempo de 2 dias em relação aos demais.

A Tabela 5 mostra a opinião dos sujeitos da pesquisa, sua avaliação dos procedimentos e a sua preferência por um ou outro tratamento.

Tabela 5. Impressões pessoais e preferência dos voluntários sobre os tratamentos.

|                            |          | Diclofenaco | Nimesulida | p      | Teste        |
|----------------------------|----------|-------------|------------|--------|--------------|
| Opinião do paciente        | Ótimo    | 13 (61.9%)  | 13 (61.9%) | 1.00   | Qui-quadrado |
|                            | Bom      | 7 (33.3%)   | 7 (33.3%)  |        |              |
|                            | Razoável | -           | 1 (4.8%)   |        |              |
|                            | Ruim     | 1 (4.8%)    | -          |        |              |
| Preferência por Tratamento |          | 13 (61.9%)  | 8 (38.1%)  | 0.3827 | Qui-quadrado |
| Nota 0-10                  | 5        | 1 (4.8%)    | (0%)       | 0.8753 | Wilcoxon     |
|                            | 6        | (0%)        | 1 (4.8%)   |        |              |
|                            | 7        | 1 (4.8%)    | (0%)       |        |              |
|                            | 8        | 2 (9.5%)    | 5 (23.8%)  |        |              |
|                            | 9        | 10 (47.6%)  | 8 (38.1%)  |        |              |
|                            | 10       | 7 (33.3%)   | 7 (33.3%)  |        |              |

Como é possível observar pela Tabela 5, não houve nenhuma preferência por um ou outro tratamento medicamentoso, embora a maioria tenha preferido o diclofenaco.

## 6 DISCUSSÃO

Ao iniciar este capítulo, é interessante destacar as possíveis variáveis que poderiam prejudicar a interpretação dos resultados da pesquisa, como idade, gênero, peso, altura, história médica, diagnóstico de pericoronarites, má higiene oral, técnica cirúrgica empregada, experiência do cirurgião, qualidade e quantidade anestésica, dificuldade do procedimento cirúrgico e duração do procedimento (Graziani *et al.*, 2006; Bouloux *et al.*, 2007; Lago-Méndez *et al.*, 2007). Pode-se afirmar que, esses fatores foram controlados e quando comparados os grupos nimesulida e diclofenaco, não houve diferenças estatisticamente significantes demonstrando que a amostra foi homogênea.

Outra possível variável considerada neste estudo foi o grau de ansiedade dos voluntários diante de cada sessão cirúrgica. Níveis elevados de ansiedade podem mudar a percepção de dor, pela diminuição do limiar de sensibilidade (Guzeldemir *et al.*, 2008; Sanikop *et al.*, 2011), sendo que indivíduos ansiosos tendem a superestimar a intensidade de eventos aversivos (van Wijk & Hoogstraten, 2005). De fato, Canakçi & Canakçi (2007) demonstraram que pacientes que apresentam altos índices de ansiedade, assim classificados por meio da Escala de Corah, são mais predispostos a apresentar uma resposta exacerbada à dor, se comparados aos pacientes calmos e tranquilos.

No presente estudo, constatou-se que a grande maioria dos voluntários foi classificada como muito pouco ou levemente ansiosos em relação ao procedimento cirúrgico a que iriam se submeter (tanto diante da primeira como da segunda sessão cirúrgica), com base na pontuação obtida pela aplicação da Escala de Corah. Estes achados reforçam a homogeneidade da amostra e o mínimo impacto de mais uma variável nos resultados do estudo.

Em virtude da comprovada atividade analgésica e anti-inflamatória dos fármacos empregados, já comparados a um placebo, optou-se na presente pesquisa por avaliar apenas o desempenho dos dois protocolos, de forma comparativa, dispensando-se a formação de um terceiro grupo de voluntários tratados com placebo.

O modelo experimental de remoção de terceiros molares empregado neste estudo é amplamente utilizado em investigações clínicas com o intuito de

avaliar os efeitos analgésicos e/ou anti-inflamatórios de diferentes fármacos como o desempenhado no presente estudo (Meechan & Seymor, 1993; Ustün *et al.*, 2003; Laureano-Filho *et al.*, 2008; De Menezes & Cury, 2010; Santos *et al.*, 2012; Salgia *et al.*, 2015). Esse tipo de procedimento, além de ser comumente realizado pelos cirurgiões buco-maxilo-facial de forma rotineira, promove níveis significantes de dor e desconforto pós-operatórios que podem ser observados quase que imediatamente após o procedimento cirúrgico (Meechan & Seymor, 1993; Salgia *et al.*, 2015).

Nesse modelo de estudo conhecido como estudo de boca dividida (splitmouth), a presença de terceiros molares bilaterais em posição de inclusão semelhantes e a possibilidade de o paciente ser controle dele mesmo, reduz a variabilidade individual requerendo, portanto, um número menor de voluntários (Lesaffre *et al.*, 2007; Trindade *et al.*, 2011).

A destreza do cirurgião e a classificação de inclusão dentária poderiam ser variáveis importantes em relação ao tempo de duração da cirurgia (Sisk *et al.*, 1986), esta última, constituindo um fator relevante e diretamente proporcional à presença de dor pós-cirúrgica, conforme observado por Lago-Méndez *et al.* (2007). Entretanto, Amin & Laskin (1983) e Northolt (1998) não encontraram essa relação entre a duração da cirurgia e dor pós-operatória.

No presente estudo, o tempo necessário para a realização da intervenção foi semelhante entre os dois grupos, não havendo diferença significativa. O tempo médio de duração cirúrgica obtido foi em torno de 25 minutos, se equiparando aos tempos obtidos por outros estudos que utilizaram metodologia similar, como Sierra-Rebolledo *et al.* (2007), Laureano-Filho *et al.* (2008) e Pouchain *et al.* (2015), por exemplo, que apontaram tempo cirúrgico entre 20 a 30 minutos. Divergindo dos achados de Lago-Méndez *et al.* (2007) que observaram um tempo de 36,8 minutos com grande variação ( $\pm 22,8$  minutos), talvez devido a terem utilizado vários cirurgiões com pouca experiência.

Esta constatação confirma que o fato dos procedimentos cirúrgicos no presente estudo terem sido realizados por um operador único e com grande experiente, juntamente com a similaridade bilateral de posição de inclusão dentária para o controle da dificuldade cirúrgica (critério de inclusão), promoveu uma menor variabilidade na duração do ato cirúrgico.

São encontrados na literatura diversos métodos utilizados para a mensuração do edema pós-cirúrgico como radiografias, tomografias, fotografias, hastes de metal, entre outros (Koçer *et al.*, 2014). Para a mensuração do edema foi utilizado no presente estudo, o método descrito por Markovik & Todorovic (2007) que demonstrou ser capaz de identificar diferenças volumétricas na região mandibular, além de ser um método não invasivo, de baixo custo, simples e reaplicável.

Com relação ao edema, em ambos os grupos ocorreu um aumento significativo após a intervenção, com o pico sendo atingido no tempo de 48h pós-operatórias, sendo que após 7 dias os valores se aproximaram dos basais. Esse resultado ratifica os achados de Buyukkurt *et al.* (2006) e Laureano-Filho *et al.* (2008) que também constataram que o edema máximo ocorria nas 48h pós-cirúrgicas, quando empregada a associação de prednisolona + diclofenaco ou 8 mg de dexametasona, respectivamente.

Entretanto, De Menezes & Cury (2010) obtiveram máximo edema 72h após a intervenção, com contínuo aumento até depois desse tempo, quando compararam a nimesulida e o meloxicam em doses pré e pós-operatórias no controle das morbidades pós-remoção de terceiros molares. Também difere dos resultados de Majid & Al-Mashhadani (2014) e López-Carriches *et al.* (2006) que reportaram edema máximo 24h pós-operatórias quando utilizaram o diclofenaco.

Esses achados reforçam o emprego de um corticosteroide em dose única pré-operatória como protocolo interessante principalmente na redução do edema e da limitação de abertura bucal após intervenções cirúrgicas bucais (Sisk & Bonnington, 1985; Koçer *et al.*, 2014; Majid & Al-Mashhadani, 2014). Esse efeito sobre o edema promove redução do tempo de interferência do mesmo na qualidade de vida do paciente, que volta a sua rotina mais rapidamente, motivo da escolha da dexametasona como protocolo pré-operatório nos dois grupos pertencentes a esta pesquisa.

A limitação de abertura bucal, uma consequência direta do edema, capaz de comprimir estruturas nervosas e causar dor (Savin & Ogden, 1997), foi avaliada pelo cálculo da diferença da máxima abertura bucal entre os períodos pré e pós-cirúrgicos. Nas primeiras 48h após a intervenção houve um decréscimo significativo da ordem de 10mm na abertura máxima bucal, independentemente do tratamento, o

que está de acordo com o estudo de Buyukkurt *et al.* (2006) que testou a combinação de prednisolona com o diclofenaco e observou menor abertura bucal no segundo dia pós-operatório, com aproximadamente 10mm de redução, diferindo dos achados de Majid & Al-Mashhadani (2014) que verificaram essa redução máxima passadas 24h pós-operatórias. Por outro lado, De Menezes & Cury (2010) e Pouchain *et al.* (2015), com o uso da nimesulida, relataram uma diminuição máxima somente após 72h e 24h pós-cirúrgicas, respectivamente.

Apesar de não ter havido diferenças significativas na comparação entre os grupos nimesulida e diclofenaco, durante o período de 7 dias pós-operatórios avaliados na presente pesquisa, observou-se que a partir das 48h ocorreu redução contínua do edema e aumento significativo na abertura bucal, culminando na recuperação total dessas sequelas no sétimo dia, quando os valores voltaram aos níveis pré-cirúrgicos (basais).

Estes dados diferem dos achados nos estudos de De Menezes & Cury (2010) que empregou a nimesulida em seus pacientes, bem como com o estudo de López-Carriches *et al.* (2006) que utilizou o diclofenaco como fármaco avaliado, pois ambos estudos observaram um aumento significativo da capacidade de abertura bucal somente após 72h pós-operatórias. Outra constatação divergente foi a de que em nenhum desses dois estudos supracitados a recuperação total do edema e abertura bucal foi atingida durante o período de uma semana de avaliação, fato alcançado pelo presente estudo e por Buyukkurt *et al.* (2006) no mesmo período de avaliação.

Devido à subjetividade da avaliação do grau de dor sofrida pelo indivíduo, procurou-se investigar a opinião dos sujeitos da pesquisa, por meio de uma Escala Analógica Visual (Hargreaves, 1988), para comparar os níveis de dor relatados pelos indivíduos nos diferentes tempos pré-estabelecidos, de acordo com a classificação da intensidade de dor sugerida por Collins *et al.* (1997). Independente do tratamento utilizado neste estudo, o nível de dor relatada pelos voluntários por meio da EAV foram consideradas como dor leve ao longo de todo o tempo analisado.

Alguns autores relataram que a dor alcança intensidade máxima de 2 a 4 horas depois do final da cirurgia (McGrath *et al.*, 2003; Simone *et al.*, 2013), outros referem em torno de 5h pós-operatórias (Benetello *et al.*, 2007). Neste estudo os

dados revelaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre as auto-sensações, quando da comparação entre os tratamentos, sendo encontrados os picos máximos de dor no tempo de 6h para o grupo do diclofenaco e 8h pós-operatórias para o grupo da nimesulida. Pouchain *et al.* (2015) que investigou a eficácia da nimesulida, obteve pico de dor 6h horas após o procedimento cirúrgico.

Quando considerado individualmente cada tempo de avaliação, encontrou-se uma redução significativa dos níveis de dor às 12 horas para o dexta+diclofenaco e às 24 horas para o tratamento dexta+nimesulida, sugerindo uma redução mais rápida no grupo do diclofenaco. No estudo de Pouchain *et al.* (2015) o alívio da dor foi observado somente 48h pós-operatórias ao utilizar a nimesulida, diferindo dos dados obtidos no presente estudo.

Quando questionados sobre como se sentiam com o fim dos efeitos da anestesia, a maioria dos indivíduos participantes do estudo relatou, por meio da Escala Verbal Descritiva, não sentir nenhum tipo de dor ou sentir certo desconforto, mas sem a necessidade de tomar um comprimido de analgésico.

Análise adicional da dor pós-operatória neste estudo, incluiu avaliação do tempo entre o final da cirurgia até quando o consumo da medicação de resgate tornou-se necessário para o paciente (Ong *et al.*, 2004). Como medicação de resgate foi empregada a dipirona sódica 500 mg, fármaco bastante utilizado no Brasil (Andrade, 2014) com comprovada eficácia analgésica no controle da dor pós-operatória na cirurgia de terceiros molares retidos (Bagán *et al.*, 1998; Barron *et al.*, 2004; Noronha *et al.*, 2009), além de ser o fármaco de escolha para esse mesmo desígnio no estudo de López-Carriches *et al.* (2006).

Os voluntários que consumiram a medicação analgésica de suporte, revelaram ter ingerido, em média, 2 comprimidos durante o período de avaliação do estudo, não havendo diferença significativa entre os protocolos empregados. Esses dados confirmam o grau leve de dor sentido e relatado pelos voluntários, já que a maioria (62% da amostra) não necessitou tomar nenhum comprimido.

Com relação ao tempo decorrido entre a cirurgia e a primeira tomada do analgésico foi observado um tempo de 10h no grupo da nimesulida e de 16h para o diclofenaco. Esse dado determina a duração dos efeitos analgésicos das drogas

avaliadas, em que se verifica uma maior duração desse efeito no tratamento com o diclofenaco, onde o tempo foi mais longo.

Os achados sobre os padrões de dor, edema e abertura bucal no decorrer do tempo avaliado encontrados no presente estudo, estão de acordo com outros estudos com sintomas similares que obtiveram máximo alcance nos primeiros dois dias pós-operatórios e geralmente se restabelecem ao nível pré-operatório no sétimo dia (White *et al.*, 2003; Bamgbose *et al.*, 2005).

Diante dos resultados e constatada a semelhança entre os tratamentos é importante considerar como fator relevante para a escolha de um dos dois protocolos, o potencial dos fármacos empregados em produzir efeitos adversos.

De maneira geral, a incidência de efeitos adversos com o uso de corticosteroides está relacionada com terapias de longa duração, o que vai ao encontro da metodologia do presente estudo, em que a dexametasona foi empregada em dose única.

A investigação da toxicidade de diferentes fármacos tem sido o foco de vários estudos farmacológicos. No estudo de Olmedo *et al.* (2001) 37,3% dos pacientes relataram algum tipo de efeito adverso. Os principais efeitos adversos relacionados aos AINEs são os distúrbios gastrintestinais, hematológicos, renais e hepáticos (Henry *et al.*, 1996; Lapeyre-Mestre *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2009; Majid & Al-Mashhadani, 2014), podendo induzir também reações de hipersensibilidade de pele e mucosa (Palma-Carlos *et al.*, 2006).

A nimesulida, um dos AINEs empregados neste estudo, encontra-se intimamente envolvida a eventos adversos de toxicidade hepática. Estudos revelam que essa hepatotoxicidade provocada pela nimesulida é muito maior quando comparada a outros AINEs. No entanto, segundo estudo de Maciá *et al.* (2002) esse fato esteve relacionado principalmente com o uso da nimesulida por mulheres idosas e submetidas a uma média de tratamento de 62 dias. Na odontologia em que se emprega esse fármaco em períodos curtos, como no presente estudo, não foi observado nenhum tipo de intercorrência adversa, consentindo com os estudos de De Menezes & Cury (2010) e Da Costa Araújo *et al.* (2012).

Assim como a eficácia e os benefícios da nimesulida são evidentes, a possibilidade de provocar efeitos hepáticos adversos não pode ser negligenciada,

principalmente quando existem outros AINEs que provaram ser seguros e eficazes, além de promoverem menor risco ao paciente (Loh & Ong, 2011).

Henry *et al.* (1996) em um estudo de metanálise, estimaram o risco relativo de complicações gastrintestinais com o uso individual de diversos fármacos. Concluíram que, em geral, o ibuprofeno, seguido do diclofenaco, estão associados a um menor risco relativo. Além disso, segundo eles, o uso de fármacos de baixo risco e em baixas doses, como primeira linha no tratamento, pode reduzir consideravelmente a toxicidade gastrintestinal desses fármacos.

Igualmente ao grupo da nimesulida, não houve nenhum relato de efeito adverso no grupo do diclofenaco, fato observado também pelos estudos de Bamgbose *et al.* (2005).

Quase a totalidade dos pacientes qualificaram ambos os tratamentos como “bom” e “ótimo” e embora a maioria dos voluntários (61%) tenha preferido o tratamento com diclofenaco, estes dados não foram estatisticamente significantes.

A combinação de esteroides com AINEs no tratamento de dor e inflamação aguda, sugere resultar em ótimo efeito analgésico (AINEs) e anti-inflamatório (ambas as drogas) com ausência de efeitos adversos (Lin *et al.*, 1996; Bamgbose *et al.*, 2005). Ao considerarmos os resultados do presente estudo, essa expectativa foi ratificada, pois a combinação do uso de dexametasona, tanto com a nimesulida quanto com o diclofenaco, no controle das morbidades pós-operatórias da extração de terceiros molares, foram efetivas. Esses resultados apoiam a opinião de Sisk & Bonnington (1985), Bamgbose *et al.* (2005) e Byukkurt *et al.* (2006), que julgam que a sinergia dos efeitos produzidos por esses grupos de drogas trazem maiores benefícios ao paciente do que seus empregos isolados.

Desta forma, o protocolo ideal a ser empregado em cirurgias de terceiros molares retidos deve ser capaz de controlar a dor, reduzir o edema e a interferência na abertura bucal, além de não produzir efeitos adversos indesejados.

Existem poucos estudos que investigam a eficácia da combinação de esteroides com AINEs no tratamento das sequelas pós-cirurgia de terceiros molares. Dentre eles, grande parte os avalia em combinações em regimes preemptivos ou preventivos. Portanto, o emprego de um regime perioperatório com a combinação

dessas drogas não foi encontrado na literatura, o que diferencia e traz autenticidade ao presente estudo.

Nesta direção, acredita-se que a presente investigação tenha contribuído para consolidar a eficácia de ambos os protocolos no controle da dor, edema e limitação de abertura bucal, quando empregados em um regime de analgesia perioperatória.

## **7 CONCLUSÃO**

O regime de analgesia perioperatória, via oral, com o uso da dexametasona 4 mg, administrada 1 hora antes da cirurgia, seguida do diclofenaco 50 mg ou da nimesulida 100 mg, a cada 12h, nas primeiras 48h pós-cirúrgicas, apresentam uma eficácia similar no controle da dor, edema e limitação de abertura bucal após a exodontia de terceiros molares mandibulares retidos.

## REFERÊNCIAS\*

1. Almeida FM, Andrade ED, Ranali J, Arato L. Sugestão de um protocolo farmacológico para o controle da dor decorrente da exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos. *Rev Paul Odontol.* 2000; 22(1): 10-16.
2. Amin MM, Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg.* 1983; 55: 448-451.
3. Andrade ED. *Terapêutica medicamentosa em Odontologia.* 3a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2014.
4. Attal N, Kayser V, Eschalier A, Benoist JM, Guilbaud G. Behavioural and electrophysiological evidence for an analgesic effect of a non-steroidal anti-inflammatory agent, sodium diclofenac. *Pain* 1988; 35(3): 341-8.
5. Aznar-Arasa L, Harutunian K, Figueiredo R, Valmaseda-Castello'n E, Gay-Escoda C. Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal: a randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41: 1005–1009.
6. Bagán JV, López Arranz JS, Valencia E, Santamaría J, Eguidazu I, Horas M, *et al.* Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol.* 1998; 38(12 Suppl): 55S-64S.
7. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med.* 2005; 1(11): 1-6.
8. Bannwarth B. Comparative safety of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors. *Presse Med.* 2002; 31(39 Pt 2):4S7-9.
9. Barron RP, Benoliel R, Zeltser R, Eliav E, Nahlieli O, Gracely RH. Effect of dexamethasone and dipyron on lingual and inferior alveolar nerve hypersensitivity following third molar extractions: preliminary report. *J Orofac Pain.* 2004 winter; 18(1):62-68.

---

\* 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.

10. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia*. 1993; 48: 961-964.
11. Benetello V, Sakamoto FC, Giglio FP, Sakai VT, Calvo AM, Modena KC, *et al.* The selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors valdecoxib and piroxicam induce the same postoperative analgesia and control of trismus and swelling after lower third molar removal. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(8): 1133–1140.
12. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol*. 2010; 16(45): 5651-5661.
13. Bianchi M, Broggin M. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy of nimesulide, celecoxib and rofecoxib in osteoarthritis of the knee. *Drugs*. 2003; 63: 37-46.
14. Botting R. Cox-1 and cox-3 inhibitors. *Thromb Res*. 2003; 110: 269–272.
15. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of Third Molar Surgery. 2007; 19(1): 117-128.
16. Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61:1379-1389.
17. Buyukkurt MC, Gungormus M, Kaya O. The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus and swelling after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 64:1761-1766.
18. Canakçi CF, Canakçi V. Pain experienced by patients undergoing different periodontal therapies. *J Am Dent Assoc*. 2007; 138: 1563-1573.
19. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain*. 1997; 72: 95-7.
20. Cooper AS, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin Pharm Therap*. 1976; 20(2): 241-250.
21. Cunha TM, Verri WAJ, Schivo IR, Napimoga MH, Parada CA, Poole S *et al.* Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. *J Leukoc Biol*. 2008; 83: 824–832.

22. Da Costa Araújo FA, Santos TS, Morais HHA. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2012; 40:346-349.
23. De Menezes SAF, Cury PR. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39: 580–584.
24. Dionne RA, Berthold CW. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001; 12(4):315-330.
25. Ferreira SH. A classification of peripheral analgesics based upon their mode of action. In: *Migraine: spectrum of ideas*. Sandler M, Collins GM. London: Oxford University Press; 1990: 59-72.
26. Ferreira SH, Vane JR. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nat New Biol*. 1971; 231: 237–9.
27. Garcia JBS, Issy AM, Sakata RK. Analgesia preemptiva. *Rev Bras Anesthesiol*. 2001; 51(5): 448-463.
28. Giannoni C, White S, Enneking FK. Does dexamethasone with preemptive analgesia improve pediatric tonsillectomy pain? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(3):307-15.
29. Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A splitmouth randomized double-masked clinical trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2006; 35: 241–246.
30. Guzeldemir E, Toygar HU, Cilasun U. Pain perception and anxiety during scaling in periodontally healthy subjects. *J Periodontol*. 2008; 79(12): 2247-2255.
31. Hargreaves J. Benzodiazepine premedication in minor day-case surgery: comparison of oral midazolam and temazepam with placebo. *Br J Anaesth*. 1988; 61(5):611-6.
32. Henry D, Lim LL, Rodrigues LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J*. 1996;312:1563–6.

33. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg*. 2002; 195(5): 694-711.
34. Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR. Cirurgia oral e maxillofacial contemporânea. 5.ed. São Paulo: Elsevier; 2009.
35. Husckisson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol* 1982; 9(5):768-769.
36. International Association of the Study of Pain. Taxonomy and pain terms. Cidade: Washington IASP. [acesso 2015 Agos 20]. Disponível em: [http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain Definitions](http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain%20Definitions).
37. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27:117-126.
38. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39(7):647-52.
39. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology*. 2005;13(4):343-370.
40. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopes E. 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 Endod*. 2009; 107(5): 630-40.
41. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*. 2000; 93: 1138-43.
42. Koçer G, Yuce E, Oncul AT, Dereci O, Koskan O. Effect of the route of administration of methylprednisolone on oedema and trismus in impacted lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 43: 639–643.
43. Lago-Méndez L, Diniz-Freitas M, Senra-Rivera C, Gude-Sampedro F, Rey JMD, García-García A. Relationships Between Surgical Difficulty and Postoperative Pain in Lower Third Molar Extractions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65:979-983.
44. Lapeyre-Mestre M, de Castro AM, Bareille MP, Del Pozo JG, Requejo AA, Arias LM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain: analysis from national spontaneous reporting systems. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006; 20(4): 391-395.

45. 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):E129-32.
46. Lesaffre E, Garcia Zattera MJ, Redmond C, Huber H, Needleman I, ISCB Subcommittee on Dentistry. Reported methodological quality of split-mouth studies. *J Clin Periodontol*. 2007;34:756–761.
47. Lin TC, Lui MT, Chang RC. Premedication with diclofenac and prednisolone to prevent postoperative pain and swelling after third molar removal. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1996; 58(1):40-44.
48. Loh JS, Ong CW. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar [letter]. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 40(1): 125.
49. Lopes V, Mumanya R, Feinmann C, Harris M. Third molar surgery: an audit of the indications for surgery, post-operative complaints and patient satisfaction. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1995; 33: 33-35.
50. 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: 440-445.
51. Maciá MA, Carvajal A, del Pozo JG, Vera E, del Pino A. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:596–597.
52. Majid OW, Al-Mashhadani BA. Perioperative Bromelain Reduces Pain and Swelling and Improves Quality of Life. Measures After Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72:1043-1048.
53. Malamed SF. Manual de anestesia local. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2013
54. Markovic A, Todorovic LJ. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 36: 226–229.

55. Martineli ACBF, Santiago SL, Pereira JC. Avaliação da eficácia de agentes anti-hiperestésicos: Métodos clínicos e laboratoriais. *Rev FOB* 2001; 9(3/4): 157-66.
56. Martini A, Bondiolotti GP, Sacerdote P, Pierro L, Picotti GB, Panerai AE, *et al.* Diclofenac increases beta-endorphin plasma concentrations. *J Int Med Res.* 1984; 12(2): 92-95.
57. McGrath C, Comfort MB, Lo EC, Luo Y. Changes in life quality following third molar surgery – the immediate postoperative period. *Br Dent J.* 2003; 194: 265-268.
58. Meechan R, Seymour A. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 31: 360-365.
59. Mehrabi M, Allen JM, Rose SM. Therapeutic Agents in Perioperative Third Molar Surgical Procedures. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2007; 19: 69–84.
60. Montgomery MT, Hoog JP, Roberts DL, Redding SW. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990; 48:179-187.
61. Morrow JD, Roberts II LJ. Autacoides derivados dos lipídios. In: Hardman JG, Limbird LE, organizadores. *As bases farmacológicas da terapêutica.* Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2005. p. 503-516.
62. Neupert EA, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50(11):1177-1182.
63. Noronha VRA, Gurgel GS, Alves LCF, Noman-Ferreira LC, Mendonça LL, Aguiar EG, Abdo EN. Analgesic efficacy of lysine clonixinate, paracetamol and dipyrrone in lower third molar extraction. A randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14 (8): e411-415.
64. Norholt SE. Treatment of acute pain following removal of mandibular third molars. Use of the dental pain model in pharmacological research and development of a comparable animal model. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 27: 1-41.

65. Olmedo MV, Ga'lvez 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;90:135–141.
66. 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; 33:771–776.
67. Palma-Carlos AG1, Medina M, Palma-Carlos ML. Skin tests in NSAIDS hypersensitivity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun; 38(6):182-5.
68. Pell GJ, Gregori GT. Report on a ten-year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth, *Am J Orthod* 28:660,1942. Apud Peterson LJ *et al*. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
69. Pelletier JP *et al*. Effect of nimesulide on glucocorticoid receptor activity in human synovial fibroblasts. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38(1): 11-3.
70. Perry CW, Lowenstein A, Rothkopf DM. Ambulatory alveolar bone grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 116(3):736-739.
71. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5):551-5.
72. Pouchain EC, Costab FWG, Bezerra TP, Soares ECS. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 44: 876–884.
73. Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Aguirre-banuelos P, Perez-Urizar J. Pre-emptive analgesic effect of tramadol after mandibular third molar extraction: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65: 1315-1320.
74. Quintana-Gomes Jr V. Avaliação de um protocolo farmacológico para prevenção da infecção e controle da ansiedade e da dor em implantodontia [tese]. Piracicaba: Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas; 2002.
75. Rafetto LK, Synan W. Surgical Management of Third Molars. *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2012; 20: 197–223.
76. Rainsford KD. Nimesulide: a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(6): 1161-70.

77. Salgia G, Kulkarni DG, Shetty L. C-reactive protein estimation: A quantitative analysis for three nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A randomized control trial. *Indian J Dent Res.* 2015; 26(1):43-47.
78. Samad T, Abdi S. Cyclooxygenase-2 and antagonists in pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001; 14(5): 527-32.
79. Sanikop S, Agrawal P, Patil S. Relationship between dental anxiety and pain perception during scaling. *J Oral Sci.* 2011; 53(3): 341-8.
80. Santos JAS, Silva LC, Santos TS, Menezes Júnior LR, Oliveira ACA, Brandão JR. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012; 40(8):694-700.
81. Savin J, Ogden GR. Third molar surgery--a preliminary report on aspects affecting quality of life in the early postoperative period. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 35(4):246-53.
82. Schmelzeisen R, Frolich JC. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 44:275-277.
83. Seymour RA, Walton JG. Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg.* 1984; 13: 457-481.
84. Sierra-Rebolledo A, Delgado ME, Berini AL, Gay Escoda C. Comparative study of the anesthetic efficacy of 4% articaine versus 2% lidocaine in inferior alveolar nerve block during surgical extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12(2):139-144.
85. Simone JL, Jorge WA, Horliana ACRT, 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.
86. Sisk AL, Bonnington GJ. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 60:137-145.
87. Sisk AL, Hammer WB, Shelton DW, Joy ED. Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 44: 855-859.

88. Steed MB. The indications for third-molar extractions. *J Am Dent Assoc.* 2014; 145(6): 570-3.
89. Tonussi CR, Ferreira SH. Mechanism of diclofenac analgesia: direct blockade of inflammatory sensitization. *Eur J Pharmacol* 1994; 251(14):173.
90. Torabinejad M, Bakland LK. Prostaglandins: their possible role in the pathogenesis of pulpar and periapical diseases, part 1. *J Endod.* 1980; 6(9): 733-739.
91. Trindade PAK, Giglio FPM, Colombini-Ishikiriama BL, Calvo AM, Modena KCS, Ribeiro DA, *et al.* Comparison of oral versus sublingual piroxicam during postoperative pain management after lower third molar extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40: 292–297.
92. Trummel CL. Antiinflammatory drugs. In: Yagela JA, Neidle EA, Dowd FJ, editors. *Pharmacology and therapeutics for dentistry.* Mosby; 1998; 297-319.
93. UStün Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Nov; 96(5):535-539.
94. Van Gool AV, Ten Bosch JJ, Bering G. Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molars. *Int J Oral Surg* 1977; 6(1):29-37.
95. van Wijk AJ, Hoogstraten J. Experience with dental pain and fear of dental pain. *J Dent Res.* 2005; 84: 947-950.
96. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998; 38: 97-120.
97. Vane JR, Botting RM. The mode of actions of antiinflammatory drugs. *Postgrad med J* 1990; 66(4):52-7.
98. Walker SL, Kennedy F, Niamh N, McCormick PA. Nimesulide associated fulminant hepatic failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17(11):1108-1112.
99. White RP Jr, Shugars DA, Shafer DM, Laskin DM, Buckley MJ, Philips C. Recovery after third molar surgery: clinical and healthrelated quality of life outcomes. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61:535-544.
100. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 441-451.

101. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 1993; 77(2):362-379.
102. Zacharias M, Hunter KM, Baker AB. Effectiveness of preoperative analgesics on postoperative dental pain: a study. *Anesth Prog.* 1996; 43(3): 92-6.

## **APÊNDICE 1 – Orientações ao paciente**

### **CUIDADOS ANTES DAS CIRURGIAS**

1. Não tome bebidas alcoólicas no dia da cirurgia.
2. Alimente-se sem restrições quanto ao tipo de alimento\*, porém moderadamente.
3. Evite exercícios físicos exagerados no dia da intervenção.
4. Coloque uma roupa de forma a ficar confortável.
5. Chegue uma hora antes da hora marcada, com um acompanhante.

### **CUIDADOS APÓS AS CIRURGIAS**

#### **Repouso**

1. Faça repouso o maior tempo possível.
2. Ao deitar, mantenha a cabeça mais alta que o restante do corpo.
3. Evite atividades físicas e exposição demasiada ao sol, durante os próximos 2 dias.
4. Evite falar muito.

#### **Alimentação**

1. Não deixe de se alimentar, preferindo uma alimentação líquida ou pastosa, fria.
2. Alimente-se a cada 2 a 3 horas. Tome água à vontade, pois a hidratação é importante.
2. Não faça movimentos de sucção, como tomar líquidos com ajuda de canudinho.
3. Evite alimentos que possam ferir a área operada.

#### **Cuidados com a ferida**

1. Não toque o local da ferida com os dedos ou qualquer objeto.
2. Algum sangramento poderá ocorrer no restante do dia. Manchas de sangue poderão ser observadas no seu travesseiro, ao acordar.

#### **Higiene bucal**

1. Escove os dentes normalmente, tomando cuidado com a área operada.
2. Escove a língua.

#### **Outros cuidados**

1. Se for fumante, evite fumar pelo menos no dia da cirurgia.
2. Não tome bebidas alcoólicas de nenhuma espécie nos próximos 2 dias.
3. Tome corretamente a medicação receitada.
4. Não tome nenhum medicamento por conta própria.
5. É comum você sentir certo desconforto após acabar os efeitos da anestesia. Porém, no caso de dor, inchaço ou sangramento excessivo, comunique-se com seu dentista para as orientações necessárias.
6. Não deixe de comparecer à consulta de retorno para a remoção dos pontos.

## APÊNDICE 2. Protocolo de pesquisa



Ficha a ser preenchida pelo pesquisador

Projeto: "Analgesia perioperatória em exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos: comparação entre dois protocolos."

Nome paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

Primeira Cirurgia ( )

Segunda Cirurgia ( )

Dente: ( ) 38

( ) 48

TRATAMENTO 1 ( )

TRATAMENTO 2 ( )

Início da cirurgia (a partir da incisão): \_\_\_\_\_h\_\_\_\_\_

Término da cirurgia (sutura da ferida): \_\_\_\_\_h\_\_\_\_\_

Volume de anestésico: (número de tubetes): \_\_\_\_\_

Intercorrências (descrever): \_\_\_\_\_

\*Mensuração do edema e limitação de abertura de boca:

### Pré-operatório

T – C =

T – M =

O – A =

L – M =

Abertura =

### Pós-operatório

T – C =

T – M =

O – A =

L – M =

Abertura =

### Após 48h

T – C =

T – M =

O – A =

L – M =

Abertura =

### Após 7 dias

T – C =

T – M =

O – A =

L – M =

Abertura =

Qual o tratamento de preferência do paciente? \_\_\_\_\_

**Fase I (basal) — Aplicação da Escala de Corah para a classificação do grau de ansiedade:**

A. Se você tiver que se submeter a uma cirurgia bucal **amanhã**, como se sentiria?

- 1 – tudo bem, não me importaria
- 2 – ficaria ligeiramente preocupado
- 3 – sentiria um maior desconforto
- 4 – estaria com medo do que poderá acontecer
- 5 – ficaria muito apreensivo, não iria nem dormir direito

B. Quando se encontra na sala de espera, esperando ser chamado pelo dentista, como se sente?

- 1 – tranquilo, relaxado
- 2 – um pouco desconfortável
- 3 – tenso
- 4 – ansioso ou com medo
- 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

C. Quando você já se encontra na cadeira do dentista, aguardando que ele comece a fazer a anestesia local, como se sente?

- 1 – tranquilo, relaxado
- 2 – um pouco desconfortável
- 3 – tenso
- 4 – ansioso ou com medo
- 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

D. Você já se encontra anestesiado. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para começar a cirurgia, como se sente ?

- 1 – tranquilo, relaxado
- 2 – um pouco desconfortável
- 3 – tenso
- 4 – ansioso ou com medo
- 5 – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

**Pontuação:** \_\_\_\_\_

Na avaliação dos resultados, a pontuação obtida neste questionário foi assim interpretada:

Até 5 pontos = muito pouco ansioso

De 6 a 10 pontos = levemente ansioso

De 11 a 15 pontos = moderadamente ansioso

De 16 a 20 pontos = extremamente ansioso

**Classificação:** \_\_\_\_\_

## Protocolo de pesquisa



## Ficha a ser preenchida pelo voluntário

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

TRATAMENTO 1 ( )

TRATAMENTO 2 ( )

\* Anote o horário no qual acabaram os efeitos da anestesia local? \_\_\_\_:\_\_\_\_

\* Após cessados os efeitos da anestesia, qual sua sensação?

0 = não estou sentindo nenhum tipo de dor.

1 = estou sentindo certo desconforto, mas não vejo necessidade de tomar um comprimido de analgésico (dipirona sódica 500 mg).

2 = a dor está incomodando. Vou tomar o comprimido de analgésico.

3 = estou sentindo muita dor. Vou tomar o comprimido de analgésico e se a dor não for aliviada, vou avisar o dentista.

\* Se você tomou o analgésico, marque o horário da primeira tomada \_\_\_\_:\_\_\_\_

\* Quantos comprimidos do analgésico você tomou após a cirurgia? \_\_\_\_\_

\* Assinale, com um traço vertical, a sua sensação de dor nos seguintes horários:

\_\_\_\_ h \_\_\_\_

nenhuma dor

pior dor possível

\_\_\_\_ h \_\_\_\_

nenhuma dor

pior dor possível

\_\_\_\_ h \_\_\_\_

nenhuma dor

pior dor possível

\_\_\_\_ h \_\_\_\_

nenhuma dor

pior dor possível

\_\_\_\_ h \_\_\_\_

nenhuma dor

pior dor possível

\*O que você achou deste tratamento para a dor?

(    ) Ruim    (    ) Razoável    (    ) Bom    (    ) Ótimo

\*Que nota você daria para esse tratamento? \_\_\_\_\_

# ANEXO 1 – Certificado de Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                            |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b><br/> <b>FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA</b><br/> <b>UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS</b></p> |  |
| <h2>CERTIFICADO</h2>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                            |  |
| <p>O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "Analgésia perioperatória em exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos: comparação entre dois protocolos", protocolo nº 028/2012, dos pesquisadores <b>EDUARDO DIAS DE ANDRADE e ANA PAULA GUERREIRO BENTES</b>, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 12/12/2014.</p>                                        |                                                                                                                                            |  |
| <p>The Ethics Committee in Research of the Piracicaba Dental School, University of Campinas, certify that the project "Perioperative analgesia in impacted lower third molar surgery: a comparative study of two protocols", register number 028/2012, of <b>EDUARDO DIAS DE ANDRADE and ANA PAULA GUERREIRO BENTES</b>, 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 12, 2014.</p> |                                                                                                                                            |  |
| <p> <br/> <b>Prof. Jacques Jorge Junior</b><br/>         Coordenador<br/>         CEP/FOP/UNICAMP       </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                            |  |
| <p>Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.<br/>         Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                            |  |