JANAYNA GOMES PAIVA OLIVEIRA

COMPARAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DA DEXAMETASONA E DO CETOROLACO EM EXODONTIAS DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES

CAMPO GRANDE
2012

JANAYNA GOMES PAIVA OLIVEIRA

COMPARAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DA DEXAMETASONA E DO CETOROLACO EM EXODONTIAS DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como exigência para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus O. Bastos.

CAMPO GRANDE
2012

FOLHA DE APROVAÇÃO

JANAYNA GOMES PAIVA OLIVEIRA

COMPARAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DA DEXAMETASONA E DO CETOROLACO EM EXODONTIAS DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como exigência para obtenção do título de Mestre.

Resultado_____

Campo Grande (MS), _____de_____de_____.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus O. Bastos.
Instituição: Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste da UFMS.

_____

Prof. Dr. Paulo Zárate Pereira
Instituição: Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste da UFMS e Faculdade de Odontologia da UFMS.

_____

Prof. Dr. Júlio César Leite da Silva
Instituição: Faculdade de Odontologia da UFMS.

DEDICATÓRIA

À minha filha Mariana, ainda no meu ventre, indubitavelmente ela não só tem se gerado, mas tem gerado em mim uma força incrível, inexplicável, vinda de Deus.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, meu pai eterno, pela disposição e saúde a mim concebidas, por meio das quais pude realizar mais um sonho a muito desejado.

Aos meus queridos pais**, Marcus e Alvani,** guerreiros protetores que sempre me incentivaram em tudo. Agradeço a educação, dedicação e amor de toda uma vida. Amo vocês. Aos meus irmãos**,** agradeço a força e o carinho.

Ao meu esposo, **Marcelo**, agradeço seu apoio, companheirismo, compreensão e ao seu amor incondicional, sempre me incentivando em todos os meus ideais.

Ao **Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus O. Bastos,** pela disponibilidade e atenção, por transmitir seus conhecimentos e experiências. À sua orientação prestada nesse trabalho, agradeço por toda sua compreensão.

Ao **Prof. Dr. Júlio César Leite da Silva**, pela confiança depositada em mim, por ter se prestado com auxílio e ajudas durante a execução desse estudo. Por sempre procurar abrir as portas para mim, minha sincera gratidão.

À **Profª. Drª. Elenir Rose J. Cury Pontes**, pela bioestatística realizada nesse estudo, pelo apoio e incentivo na reta final.

Ao meu comandante, **Major Novaes**, que com seu brilhantismo e caráter ímpar de comando, esteve sempre pronto a me ajudar por meio de seu apoio e consideração, me incentivando a conquistar no meio civil todas as minhas metas, e entendendo o quanto isso é importante para mim, como militar temporária. Minha gratidão e reconhecimento por todas as benevolências a mim concedidas.

Aos acadêmicos **Jéssica A. Berto Delgado e Nelson Nascimento**, que se prestaram como auxiliares da pesquisa, não medindo esforços para cumprir com os objetivos de mensurar os voluntários da pesquisa, além dos auxílios durante as cirurgias, o meu agradecimento.

À **Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**, por meio da reitora **Profª Drª. Célia Maria da Silva Oliveira.**

À **Faculdade de Odontologia da UFMS**, na pessoa de sua diretora **Profª Drª. Rosana Mara Giordano de Barros**, autorizando e apoiando a realização da pesquisa dentro da Clínica de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial I e II.

Ao **Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste**, que por meio dos seus professores e funcionários, em especial as secretárias **Vera e Áurea**, que possibilitaram da melhor forma a concretização de mais este projeto em minha vida.

Aos **voluntários da pesquisa** que colaboraram com a execução de tão difícil metodologia; aos que saíram da amostra também fica a minha gratidão.

`` (...) O crédito pertence àquele que está de fato na arena, cujo rosto está marcado pela poeira, pelo suor e pelo sangue; que luta valentemente, que tenta muitas vezes sem alcançar, porque não há desafios sem tentativas e dificuldades; o valor está naquele que se esgota por uma causa valiosa (...)``.

(Theodore Roosevelt)

RESUMO

Paiva-Oliveira JG. Avaliação do efeito anti-inflamatório da dexametasona e do cetorolaco em exodontias de terceiros molares. Campo Grande; 2011. [Dissertação – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

O objetivo desse ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado, pareado, foi comparar a eficácia da dexametasona 8 mg e do cetorolaco de trometamol 10 mg, por meio da avaliação da dor, do edema e da limitação de abertura bucal. A comparação dos efeitos anti-inflamatórios da dexametasona (corticoide) e do cetorolaco de trometamol (AINE) ainda não foi realizada em grupos distintos empregados isoladamente. Para tanto, 30 indivíduos de ambos os gêneros, entre 18 e 26 anos, sem patologias locais ou sistêmicas, possuindo terceiros molares inferiores retidos bilaterais, em posição similar, foram selecionados e submetidos a cirurgias para remoção dos mesmos. Duas intervenções cirúrgicas distintas foram realizadas, sempre pelo mesmo operador e separadas por um intervalo mínimo de 21 dias. Para uma exodontia, o indivíduo recebeu 1 cápsula de cetorolaco de trometamol 10 mg, por via oral, 1 hora antes do procedimento cirúrgico e a cada 8 horas, por 2 dias. Para a exodontia do lado oposto ao operado, o mesmo indivíduo recebeu uma cápsula de dexametasona 8 mg, por via oral, 1 hora antes do início da intervenção cirúrgica e 1 cápsula placebo a cada 8 horas, por 2 dias. Comprimidos de dipirona sódica 500 mg foram fornecidos como medicação para analgesia de escape. A dor foi avaliada por meio da escala visual em caixa de 11 pontos nas 24 horas pós-operatórias. O edema (mensuração métrica) e a abertura bucal máxima (interincisal) foram registradas no pré – operatório, 24, 48, 72 horas e 7 dias pós-operatórios. Os resultados mostraram que ambos os tratamentos farmacológicos empregados foram eficazes em cirurgias de terceiros molares inferiores retidos, sendo que para as variáveis dor e edema não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto, para limitação da abertura bucal nas 24 horas e 7 dias pós-operatórios o grupo da dexametasona apresentou uma menor limitação da abertura bucal, se comportando, portanto, melhor que o cetorolaco para essa variável nesses períodos.

Palavras-chave: terceiro molar, dexametasona, cetorolaco, dor, edema.

ABSTRACT

Paiva-Oliveira JG. Evaluation of anti-inflammatory effect of dexamethasone and ketorolac in third molar extractions. Campo Grande; 2011. [Dissertation - Federal University of Mato Grosso do Sul].

The objective of this randomized, double-blind, cross-over, was to compare the efficacy of dexamethasone 8 mg and 10 mg ketorolac tromethamol, through the assessment of pain, swelling and trismus. The comparison of anti-inflammatory effects of dexamethasone (steroid) and ketorolac tromethamol (NSAIDs) has not been held in separate groups used in isolation. Therefore, 30 individuals of both genders, aged 18 to 26 years without local or systemic diseases, and has held bilateral lower third molars, in a similar position, were selected and underwent surgery to remove it. Two separate sessions were held by the same operator and separated by a minimum of 21 days. For extraction, the subject received a tablet of ketorolac tromethamol 10 mg orally 1 hour before surgery and every 8 hours for 2 days. For the extraction operated on the opposite side, the same individual received one tablet of dexamethasone 8 mg orally 1 hour before the start of surgery and a placebo tablet every 8 hours for 2 days. Tablets of sodium dipyrone 500 mg were given a drug to escape analgesia. Pain was assessed by visual analogue scale of 11 points in cash within 24 hours after surgery. Edema (metric measurement) and maximum mouth opening (interincisal) were recorded in the pre - operative, 24, 48, 72 hours and 7 days after surgery. The results showed that both drug treatments used were effective in third molar surgery retained, and for the variables pain and swelling there was no statistically significant differences between groups. However, to trismus in 24 hours and 7 days postoperative dexamethasone group had a lower limitation of mouth opening, behaving, therefore, better than ketorolac for this variable during these periods.

Key-words: third molar, dexamethasone, ketorolac, pain, swelling.

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Médias e desvio padrão dos escores de intensidade de dor, segundo os grupos: cetorolaco e dexametasona..... 60

Tabela 5.2 – Número e porcentagem de indivíduos segundo o julgamento sobre o tratamento, a dor depois do término do efeito da anestesia e os grupos: cetorolaco e dexametasona..... 63

Tabela 5.3 – Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória, do edema facial, em centímetros, segundo os grupos: cetorolaco de trometamol e dexametasona..... 64

Tabela 5.4 – Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória da abertura bucal máxima, em milímetros, segundo os grupos: cetorolaco de trometamol e dexametasona. 66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Cápsulas dos medicamentos utilizados nos tratamentos.....	**51**
Figura 2 -	Comprimidos de dipirona sódica para analgesia de escape.....	**51**
Figura 3 -	Desenho esquemático das posologias empregadas nos tratamentos.....	**52**
Figura 4 -	Escala visual de 11 pontos em caixa, adaptada (Apêndice C).....	**55**
Figura 5 -	Método de medida do edema facial segundo Markovick e Todorovic (2007).....	**56**
Figura 6 -	Pré-marcação dos pontos de referência com caneta tinteiro, (b) método de medida do edema facial realizado no estudo, (c) produto tipo henna usado para marcar os pontos de referência.....	**57**
Figura 7 -	(a) e (b) Procedimento para medida da abertura bucal sendo feita com paquímetro.....	**58**
Figura 8 -	Média e desvio padrão do número de tubetes de anestésico segundo os grupos: cetorolaco e dexametasona.....	**59**
Figura 9 -	Média e desvio padrão da duração do procedimento cirúrgico (em minutos) segundo os grupos: cetorolaco e dexametasona....	**60**
Figura 10-	Média e desvio padrão dos escores de intensidade de dor no grupo cetorolaco.....	**61**
Figura 11 -	Média e desvio padrão dos escores de intensidade de dor no grupo dexametasona.....	**61**
Figura 12-	Média e desvio padrão da quantidade de analgésicos pós-operatórios segundo os grupos cetorolaco e dexametasona.....	**62**
Figura 13 -	Número e porcentagem de pacientes segundo a opinião sobre a dor depois do término do efeito da anestesia e os grupos: cetorolaco e dexametasona.....	**63**
Figura 14-	Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória, do edema facial, em centímetros, no grupo dexametasona.....	**65**
Figura 15 -	Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória, do edema facial, em centímetros, no grupo cetorolaco de trometamol.....	**65**
Figura 16-	Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória da abertura bucal máxima, em milímetros, no grupo cetorolaco de trometamol.....	**66**
Figura 17-	Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória da abertura bucal máxima, em milímetros, no grupo dexametasona.....	**67**

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **12**
2 REVISÃO DE LITERATURA **15**
2.1 Exodontia de terceiros molares **15**
2.2 Analgesia preemptiva **16**
2.3 Mecanismos da dor, inflamação e eficácia analgésica dos AINES **18**
2.4 Anti-inflamatórios esteroidais **20**
2.5 Anti-inflamatórios não-esteroidais - Cetorolaco de trometamol **31**
2.6 Aplicações metodológicas e mensurações utilizadas em ensaio clínico **37**
2.6.1 Escala de 11 pontos em caixa **37**
2.6.2 Mensuração do edema **39**
2.6.3 Analgesia de escape **39**
2.6.4 Anestésico local **42**
2.7 Efeitos adversos dos AINES **43**
3 OBJETIVOS **46**
3.1 Objetivo geral **46**
3.2 Objetivos específicos **46**
4 METODOLOGIA **47**
4.1 Delineamento do estudo **47**
4.2 Seleção dos sujeitos da pesquisa **47**
4.2.1 Critérios éticos **49**
4.3 Procedimentos de pesquisa **50**
4.3.1 Tratamentos farmacológicos **50**
4.3.2 Desenho esquemático **52**
4.3.3 Procedimentos cirúrgicos **53**
4.4 Procedimentos pós-operatórios **54**
4.4.1 Método de avaliação da dor - Escala visual de 11 pontos em caixa **54**
4.4.2 Método de avaliação do edema pós-operatório **56**
4.4.3 Avaliação da limitação da abertura bucal **57**
4.4.4 Avaliação da incidência de efeitos colaterais das medicações empregadas **58**
4.5 Tratamento estatístico dos dados **58**

5 RESULTADOS..... 59
6 DISCUSSÃO..... 68
7 CONCLUSÕES..... 80
REFERÊNCIAS..... 81
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética..... 92
ANEXO B – Laudo Farmacológico da Dexametasona..... 93
ANEXO C – Laudo Farmacológico do Cetorolaco..... 94
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 95
APÊNDICE B - Ficha de Avaliação dos Auxiliares da Pesquisa..... 98
APÊNDICE C - Ficha de Avaliação Entregue para os Sujeitos da Pesquisa..... 100
APÊNDICE D - Ficha de Controle dos Fármacos de Acordo com o Lado operado..... 102
APÊNDICE E - Orientações Pós-operatórias ao Sujeito da Pesquisa..... 103
APÊNDICE F - Avaliação Clínica – Anamnese..... 104

1 INTRODUÇÃO

A remoção cirúrgica de terceiros molares é o procedimento ambulatorial mais comum dentro das cirurgias orais (BUI *et al.,* 2003, LAUREANO-FILHO *et al.,* 2008; KACZMARZYK *et al.,* 2010). Normalmente, essas cirurgias são seguidas de um processo inflamatório caracterizado por dor, edema e limitação de abertura bucal (SEYMOUR *et al*., 1985; WANNMACHER; FERREIRA, 2003). Dessa forma, as exodontias de terceiros molares retidos em ensaios clínicos constituem um modelo de estudo usado comumente para testar a eficácia de analgésicos e anti-inflamatórios (ONG *et al*., 2004; POZOS – GUILLEN *et al.,* 2007; LAUREANO-FILHO *et al.,* 2008; KANG *et al*., 2010; KACZMARZYK *et al*., 2010; SOTTO-MAIOR *et al.,* 2011).

A literatura é clássica quanto as indicações para exodontias de terceiros molares inclusos em pacientes jovens, devido as complicações que estes dentes podem causar durante a fase adulta e idosa, além do risco de pericoronarite, reabsorção dos dentes adjacentes, lesões intra-ósseas e de tecidos moles (cistos e tumores) de origem odontogênica (KOERNER, 1994; KUGELBERG *et al*., 1991; HUPP *et al*., 2009).

O controle da dor e da inflamação pós-operatória são constantes preocupações dos cirurgiões, bem como o bem-estar do paciente após o ato cirúrgico; esses fatores estão intimamente ligados ao sucesso dos procedimentos e as técnicas aplicadas (ANDRADE, 2006).

A analgesia preemptiva é um conceito que tem despertado muito interesse atualmente, sendo objeto de pesquisas nas diversas áreas da saúde. É definida como um regime analgésico que tem início antes da nocicepção, com o objetivo de prevenir a hiperalgesia e o conseqüente estímulo que amplifica a dor (JOSHI *et al*., 2004; ONG *et al*., 2004; KACZMARZYK *et al*., 2010). Diferencia-se do regime de analgesia preventiva, que é introduzida logo após o trauma tecidual, mas antes da cessação dos efeitos da anestesia local e, portanto, antes do início da sensação dolorosa da cirurgia (DIONNE *et al*., 2003).

O uso dos corticoides tem sido indicado como tratamento farmacólogico para minimizar a dor, o edema e a limitação de abertura bucal que se instalam após as

exodontias de terceiros molares inferiores (BAXENDALE *et al*., 1993; MOORE *et al*., 2005; MARKOVIC; TODOROVIC, 2007; CHOPRA *et al.*, 2009; LAUREANO-FILHO *et al.,* 2008; KACZMARZYK *et al.,* 2010; SOTTO-MAIOR *et al.,* 2011), nas várias dosagens e vias de administração (KIM *et al*., 2009). Strean (1952) *apud* Pagnoncelli e Silva (1999, p. 181) foi o 1˚ a publicar um artigo descrevendo o uso de corticosteroides na odontologia. Uhler (1960) tornou-se o precursor no uso de dexametasona em procedimentos cirúrgicos onde eram esperados dor e edema pós-operatórios.

O Cetorolaco de Trometamol (ou trometamina) é um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE), não-seletivo, agindo indistintamente sobre as cicloxigenases (COX`s) COX-1 e COX-2, utilizado no tratamento da dor pós-operatória de curto prazo e de intensidade moderada a intensa (PARKE *et al.,* 1995). Aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) no ano de 1989, o cetorolaco de trometamol é um membro do grupo pirrólico dos anti-inflamatórios não-esteroidais. É administrado por via oral, sublingual, oftálmica, intramuscular, intravenosa e retal (ROOKS, 1985).

Cetorolaco de trometamol tem mostrado ser mais potente dentre vários anti-inflamatórios sob condições experimentais similares (FORBES *et al*., 1990; LARKIN *et al*., 1999; ONG; TAN, 2004). Sua eficácia analgésica é semelhante aos opióides, analgésicos de ação central, e tem sido usado também em associação a esses, como adjunto, na finalidade de diminuir o consumo dos opióides, e reduzir os comuns efeitos adversos como: depressão respiratória, prurido, retenção urinária, sedação e náuseas (ALEXANDER *et al.,* 2002; PATROCÍNIO *et al*., 2007).

Os terceiros molares retidos (inclusos ou impactados) são elementos dentais com necessidade de exodontia, principalmente na juventude, não somente devido à menor morbidade que essa fase da vida oferece, mas também, porque nesse período é que ocorre o maior número de indicações dessas cirurgias com finalidade ortodôntica. Nos modelos de estudo com exodontia de terceiros molares inferiores retidos nota-se frequentemente a avaliação da eficácia de diferentes fármacos, utilizando-se dos princípios da analgesia preemptiva, visando o controle dos sinais e sintomas inflamatórios decorrentes desse procedimento.

Com o surgimento constante de fármacos que buscam um confortável pós-operatório, faz-se necessário estudos comparativos dos fármacos existentes, na

busca dos melhores efeitos anti-inflamatórios e analgésicos desses medicamentos aplicados de forma preemptiva e indicados para o pós-operatório das exodontias de terceiros molares.

Embora, muitos estudos tenham avaliado o efeito anti-inflamatório da dexametasona e do cetorolaco de trometamol, em modelo de exodontia bilateral de terceiros molares inferiores, obtendo diminuição dos efeitos inflamatórios pós-operatórios, nenhum deles avaliou comparativamente esses dois medicamentos isoladamente para as variáveis dor, edema e limitação de abertura de bucal.

Mediante isso, esse ensaio clínico duplo-cego, cruzado, pareado e de tratamento randomizado, teve por objetivo comparar o efeito anti-inflamatório da Dexametasona 8 mg e do Cetorolaco de Trometamol 10 mg sobre a dor, o edema e a limitação da abertura bucal, em pacientes jovens e adultos submetidos a exodontias de terceiros molares inferiores retidos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Exodontia de terceiros molares

Dentre os fatores relacionados à remoção dos terceiros molares está a relação entre a morbidade dessas cirurgias com a idade dos pacientes. Por isso, é importante ressaltar as diferentes características das retenções entre os terceiros molares nos pacientes jovens e nos idosos. Pacientes jovens possuem particularidades que contribuem para um menor trauma cirúrgico durante a remoção dos terceiros molares impactados, tais como: coroa envolvida em folículo com cerca de 2 mm de espessura; espaço do ligamento periodontal com cerca de 0,25 mm de espessura; raízes não completamente desenvolvidas (usualmente metade a três quartos formadas); raízes sem dilacerações; raro aparecimento de hipercementose e geralmente pouca proximidade com o canal mandibular, e portanto, pouco risco de parestesia do nervo alveolar inferior. Enquanto, pacientes adultos e idosos possuem espaço folicular ocupado com osso denso; espaço do ligamento periodontal atrofiado e estreito e osso adjacente, ao dente retido, compacto. Mediante a essas características, a incidência de complicações trans e pós-operatórias nas extrações desses dentes é indubitavelmente menor quando são realizadas em jovens (KOERNER, 1994).

Em pacientes idosos são comuns dificuldades cirúrgicas, tais como: processo de reparação prolongado, diminuição do nível ósseo na região da cirurgia, hemorragias, lesões do nervo alveolar inferior, fraturas de raízes e da tábua óssea lingual. A literatura é clássica quanto às indicações para exodontias de terceiros molares inclusos em pacientes jovens, devido as complicações que estes dentes podem causar durante a fase adulta e idosa, além do possível aparecimento de lesões intra-ósseas e de tecidos moles (cistos e tumores) de origem odontogênica (KUGELBERG *et al*., 1991).

Há um consagrado consenso na literatura clássica de que a melhor fase para remoção dos terceiros molares está compreendido dentro da fase da adolescência e

juventude, HUPP *et al*. (2009) sugerem que a faixa etária esteja entre 17 e 25 anos, como a melhor idade para exodontia desses dentes.

Para Organização Mundial da Saúde (OMS), a adolescência é o período da segunda década de vida (de 10 a 19 anos), considerando que a juventude se estende dos 15 aos 24 anos. Esses conceitos comportam desdobramentos, de acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2005) os adolescentes jovens são classificados de 15 a 19 anos e os adultos jovens de 20 a 24 anos.

Bui *et al*. (2003) realizaram um estudo retrospectivo (de coorte) com pacientes que necessitaram remover pelo menos um dos seus terceiros molares. A finalidade foi identificar os tipos, a frequência e os principais fatores de risco para complicações após cirurgias de terceiro molar. A amostra foi composta de 503 pacientes, com idade média de 26 anos. As complicações apareceram, em média, numa taxa de 4,6%, para as cirurgias realizadas. Os principais fatores de risco para complicações foram relacionados à idade (extremos), a história médica (comprometimento sistêmico, uso de medicações) e a posição anatômica dos terceiros molares (com relação ao nervo alveolar inferior, grau de dificuldade).

Vários fatores influenciam a inflamação pós–operatória em exodontias de terceiros molares, entre esses estão a idade, o gênero, a história médica, o uso de medicações de uso contínuo como contraceptivos orais, corticoides, antibióticos; o tabagismo, a presença de pericoronarites, a má-higiene oral, a técnica cirúrgica, a experiência do cirurgião, a dificuldade da exodontia, a irrigação assistida inadequada, o número de dentes extraídos, a qualidade e a quantidade do anestésico, além da técnica anestésica empregada (BOULOX *et al*., 2007).

2.2 Analgesia preemptiva

O conceito de analgesia preemptiva, analgesia antes da intervenção, está bem estabelecido, visto que pode diminuir potencialmente a indução da sensibilização central por bloqueio dos nociceptores periféricos e centrais e conseqüentemente, prevenir a produção dos mediadores da dor no trauma tecidual (KACZMARZYK *et al*., 2010).

A analgesia preemptiva - do latim *praemare emptione*, comparar primeiro - tem como objetivo prevenir a hiperexcitabilidade reflexa neuronal que ocorre na medula espinhal em resposta aos estímulos oriundos dos nociceptores periféricos. A sensibilização central, quando estabelecida, é difícil de suprimir, prejudicando o controle da dor (CONCEIÇÃO, 1997). A analgesia preemptiva é, portanto, uma das estratégias para se obter analgesia pós-operatória eficiente.

Ao bloquear, antes da ocorrência do estímulo nocivo, a condução nervosa aferente, pode-se eliminar ou reduzir a hiperexcitabilidade neuronal; essa prática tem sido, para muitos autores (KISSIN, 2000), animadora na redução da intensidade e duração da dor pós-operatória e justifica o termo “preemptiva”, isto é, a analgesia que precede o estímulo doloroso.

Analgesia preemptiva é conceituada, atualmente como a prevenção da nocicepção que evita o processamento central alterado de impulsos aferentes de injúrias, estabelecendo um nível efetivo de analgesia, promovendo a inibição dos mediadores inflamatórios e bloqueio dos impulsos nociceptivos. Trata-se do tratamento precoce da dor, ou seja, antes mesmo que ocorra a lesão tecidual, e tem sido amplamente estudada e utilizada em medicina humana com o objetivo de reduzir a dor pós-operatória, que produz efeitos sistêmicos indesejados e retarda a recuperação do paciente. Quando os mecanismos nociceptivos não são inibidos, pode ocorrer a sensibilização periférica e em seguida a sensibilização central. A sensibilização periférica ocorre após a lesão tissular que, por consequência, inicia um processo inflamatório e ativação dos nociceptores. Quando os nociceptores são ativados, ocorre diminuição do limiar de resposta a estímulos supralimiares fazendo com que estímulos de baixa intensidade sejam percebidos como dolorosos. Um maior número de estímulos passa a produzir resposta nociceptiva, e este aumento de atividade no Sistema Nervoso Central (SNC) propicia o desenvolvimento de sensibilização central, que é produzida por uma alteração na excitabilidade de neurônios da medula espinhal resultando em hiperalgesia e alodinia (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

2.3 Mecanismos da dor, inflamação e eficácia analgésica dos AINES

A compreensão básica da fisiopatologia da dor é necessária para que seja instituído um tratamento eficaz e seguro. As fibras nervosas dividem-se em A (alfa, beta, gama e delta), B e C. As fibras nervosas têm diâmetros diferentes e conduzem impulsos sensitivos e motores com diferentes velocidades. As fibras nervosas condutoras são do grupo A (alfa, delta) e C. As fibras mielinizadas A-alfa e A-delta são mielinizadas devido à camada de material isolante que separa as cargas intra e extracelulares e se diferem das fibras C que não são mielinizadas. A condução nas fibras melinizadas ocorre por meio de saltos de corrente, nodo a nodo, processo determinado *condução saltatória*. Esta forma de condução é muito mais rápida e eficiente do que a empregada nos nervos não-mielinizados, por isso a taxa de condução das fibras mielinizadas está entre 14,8 a 120 m/s enquanto, que nas não-mielinizadas é em torno de 1,2 m/s (MALAMED, 2005).

John Vane, em 1971, *apud* Carvalho (2006, p. 456) propôs que os anti-inflamatórios não-esteróides (AINES) têm como mecanismo de ação o bloqueio da síntese de prostaglandinas. As prostaglandinas são obtidas através do metabolismo do ácido araquidônico que se encontra esterificado nos fosfolipídios das membranas celulares. Uma vez liberado pela ação das fosfolipases, o ácido araquidônico será metabolizado através de duas vias enzimáticas distintas: a via das cicloxigenases, que desencadeia a biossíntese das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e a via das lipoxigenases, responsável pela síntese de leucotrienos, lipoxinas e outros compostos. A cicloxigenase é encontrada em 2 isoformas, denominadas de cicloxigenase 1 e cicloxigenase 2. A COX-1 é expressa constitutivamente, ou seja, está presente nas células em condições fisiológicas, principalmente nos vasos sanguíneos, plaquetas, estômago e rins. A COX-2 pode ser induzida na presença de interleucina-1, 2 e fator de Necrose tumoral (TNF-alfa), fatores de crescimento e endotoxinas, e é expressa por células envolvidas no processo inflamatório (macrófagos, monócitos), mas pode ser expressa também constitutivamente em algumas regiões. Acredita-se que as prostaglandinas produzidas pela COX-1 participem de funções fisiológicas, como secreção de muco para proteção da mucosa gástrica, homeostasia e manutenção da função renal, enquanto a COX-2 contribui para formação do processo inflamatório e de outras alterações patológicas.

A dor aguda não tratada, persistente e intensa, leva à sensibilização central. Essa sensibilização central caracteriza-se pela diminuição do limiar álgico, pela expansão do campo receptivo, pelas despolarizações ectópicas espontâneas (decorrentes das alterações de permeabilidade dos canais iônicos) e, principalmente, pela ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) na área correspondente ao corno posterior da medula espinhal (CPME), onde os neurônios de 2ª ordem são bombardeados pelos estímulos provenientes da periferia conduzidos pelas fibras C, levando a alterações na modulação da nocicepção. Todas essas alterações centrais provocadas pela dor não tratada vão evoluir para hiperalgesia, cronificação da condição dolorosa e incapacidade funcional do paciente, tornando mais difícil o tratamento da dor (SEYMOUR *et al*., 1985).

A injúria tecidual aos tecidos ativa o processo inflamatório, os quais produzem uma grande série de mediadores químicos que produzem a dor. Tais mediadores, as prostaglandinas e as bradicininas, causam o aumento da sensibilização e excitação dos nociceptores periféricos. Em condições normais, na ausência de trauma, há uma pequena produção espontânea destes mediadores, fisiologicamente. No processo de injúria tecidual, com a estimulação repetida das fibras-C dos nociceptores periféricos, os aminoácidos excitatórios, tais como o glutamato e o aspartato, bem como vários peptídeos (incluindo a substância P) aumentam e causam a ativação do receptor n-metil-d-aspartato (NMDA) do neurônio pós-sináptico de 2ª ordem, pertencente ao corno dorsal da medula espinhal. Isso leva ao aumento da resposta dos neurônios do sistema nervoso central (SNC) e da sensibilização central, os quais são os responsáveis pela prolongada dor pós-cirúrgica de origem odontológica (ONG; SEYMOUR, 2003).

A COX-1 é expressa em muitos órgãos e governa a função homeostática necessária para a manutenção da integridade fisiológica em muitos tecidos, incluindo a proteção gástrica, enquanto a COX-2 é induzida por estímulo inflamatório e é responsável pela inflamação e dor. Todas as tradicionais drogas anti-inflamatórias não-esteroidais inibem a COX-2 bem como a COX-1 e estão associadas com o aumento do risco das complicações gastrointestinais, incluindo hemorragias, perfurações e obstruções do trato gastrointestinal. A capacidade ulcerativa dos tradicionais AINES está associada com a inibição da COX-1 na mucosa gástrica (ONG *et al*., 2007).

Muitos dos mediadores químicos podem ser bloqueados por analgésicos ou anti-inflamatórios. O efeito analgésico dos AINES é primeiramente o resultado da inibição da síntese das prostaglandinas e bradicininas por meio da inativação das ciclooxigenases. No entanto, os opióides exercem esse efeito pela inibição somente da substância P produzida no sistema nervoso periférico e central. Diante do processo doloroso, uma vez que a sensibilização do SNC é estabelecida, altas doses de analgésicos são requeridas para suprimir a dor (ONG; SEYMOUR, 2008). Para esses autores, a dor moderada a severa ocorre comumente durante as primeiras 12 horas após a cirurgia, mas a dor atinge sua intensidade máxima após 6 horas do procedimento; já o edema tem seu ponto máximo entre 48 e 72 horas depois da intervenção cirúrgica.

A dor pós-operatória decorrente de procedimentos odontológicos cirúrgicos eletivos ou não, perdura em geral por um período de 24 horas, com o pico de intensidade atingido entre 6 e 8 horas após as cirurgias. Da mesma forma, o edema inflamatório atinge seu ápice após 36 horas do procedimento. Com base neste conceito, a duração do tratamento com os inibidores da cicloxigenase deve ser estabelecida por um período máximo de 48 horas, ou seja, o profissional deve se preocupar com o dia da intervenção e o dia seguinte à mesma (ANDRADE, 2006).

2.4 Anti-inflamatórios esteroidais

Os anti-inflamatórios esteroidais se administrados por um longo período de tempo e com uso contínuo podem provocar alterações bem conhecidas, que incluem efeitos metabólicos e endócrinos como hiperglicemia, hiperlipidemia total, alteração no metabolismo das proteínas, retenção de sódio e água, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com queda na secreção de corticoides endógenos. Pacientes que fazem uso prolongado de corticoide podem, ainda, apresentar maior predisposição a infecções. No uso odontológico, principalmente como pré-medicação em exodontia de terceiros molares, onde são administradas baixas doses por um curto período de tempo, estes efeitos colaterais são inexpressivos ou inexistentes (WANNMACHER; FERREIRA, 2007).

A relação risco-benefício do uso da dexametasona, mesmo em doses pequenas**,** deverá ser avaliada para os pacientes que apresentem alterações sistêmicas como AIDS, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção renal ou hepática grave, infecção sistêmica por fungos, infecções virais ou bacterianas não-controladas, glaucoma de ângulo aberto, lúpus eritematoso e tuberculose ativa (P.R. VADE-MÉCUM, 2008).

Por meio de um estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado, com a finalidade de avaliar os efeitos anti-inflamatórios sobre a dor, o edema, a limitação da abertura bucal, temperatura e níveis de cortisol no plasma após remoção cirúrgica de terceiros molares, Troullos *et al.* (1990) compararam 2 estudos com 3 grupos de tratamento em cada um, sendo que no primeiro estudo um grupo recebeu 1 cápsula de flurbiprofeno 100 mg por via oral (VO) administrado 30 min antes do procedimento combinado com uma dose de placebo por via intravenosa (IV) administrada imediatamente após o início da cirurgia; e o outro grupo recebeu 1 cápsula de placebo (VO) administrada 30 min antes da cirurgia combinado com uma dose de metilprednisolona 125 mg (IV) administrada imediatamente após o início da cirurgia. No pós-operatório, os pacientes do grupo do AINE recebeu flurbiprofeno 50 mg de 4 em 4 horas por 3 dias, enquanto o grupo do esteroide recebeu 650 mg de acetaminofeno acrescido de 60 mg de codeína. Um terceiro grupo de tratamento recebeu somente placebo tanto 30 min antes da cirurgia (VO) e imediatamente após a cirurgia (IV) e no pós-operatório seguiu o mesmo esquema posológico do grupo do esteroide. O flurbiprofeno suprimiu mais a dor que a metilprednisolona e o grupo placebo nas primeiras 2 e 3 horas pós-operatórias. A metilprednisolona suprimiu significantemente o edema em comparação com o flurbiprofeno e o grupo placebo. A abertura interincisal apresentou-se diminuída em todos os grupos, porém, essa diminuição foi menor no grupo da metilprednisolona quando comparada com os demais grupos, nas 24 e 48 horas pós-operatórias a dexametasona diminuiu menos a abertura de boca do que o flurbiprofeno. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a temperatura dos pacientes nos diferentes grupos. Os níveis de cortisol apresentaram-se diminuídos no grupo da metilprednisolona, nas 24, 48 e 72 horas, quando comparado com o grupo do flurbiprofeno e placebo, contudo clinicamente não houve alterações relacionadas com essa diminuição.

Ainda no mesmo trabalho, com todas as características e objetivos descritos acima, de Troullos *et al.* (1990), no segundo estudo do experimento mostraram similaridade na metodologia do primeiro estudo, porém fizeram pequenas modificações. Houve 3 grupos de tratamento: AINES, esteroide e placebo. O primeiro grupo recebeu ibuprofeno 600 mg (VO) e placebo (IV), ambos administrados 30 min antes da cirurgia, e no pós-operatório ibuprofeno 600 mg (VO) a cada 6 horas por 48 horas. O segundo grupo recebeu metilprednisolona 125 mg (IV) e placebo (VO), ambos administrados 30 min antes da cirurgia, e no pós-operatório oxicodona 10 mg (VO) a cada 6 horas por 48 horas. O grupo placebo recebeu a medicação placebo 30 min. antes da cirurgia tanto pela via oral quanto pela via endovenosa e no pós-operatório recebeu oxicodona 10 mg a cada 6 horas por 48 horas. As mensurações foram feitas conforme o primeiro estudo, contudo, foi limitada ao período de 48 horas, sendo que a temperatura e os níveis de cortisol no plasma não foram avaliados. O grupo do ibuprofeno comparado com o grupo da metilprednisolona e com o grupo placebo foi o que apresentou maior redução da dor nas 3 primeiras horas pós-operatórias antes da utilização da medicação pós-operatória pelos grupos. O grupo da metilprednisolona comparado com o placebo não diferiu na supressão da dor em nenhum momento. A metilprednisolona suprimiu significantemente o edema em comparação com o ibuprofeno e com o grupo placebo nas 24 e 48 horas pós-operatórias. O tratamento com AINES comparado com o placebo resultou numa tendência a diminuição do edema nas primeiras 24 horas após a cirurgia. A abertura interincisal mostrou-se reduzida em todos os grupos, todavia a metilprednisolona apresentou uma menor limitação de abertura bucal principalmente nas 24 horas pós-operatórias quando comparada com os demais grupos e o autor inferiu que nas primeiras 24 horas isso é uma tendência.

Neupert *et al*. (1992) avaliaram 60 pacientes com necessidade de remoção de terceiros molares inferiores impactados bilateralmente por meio de um estudo duplo-cego e randomizado, na finalidade de quantificar os efeitos da redução do processo inflamatório no pós-operatório de cirurgias de terceiro molar. Os autores administraram dexametasona 4 mg por via intravenosa, 5 a 10 minutos antes do procedimento da primeira cirurgia (lado direito ou esquerdo), e o lado contralateral ao escolhido da primeira cirurgia foi utilizado como controle, e para esse lado foi administrado 1 ml de solução estéril por via intravenosa. A medicação de analgesia

de escape foi o acetaminofeno. Dados foram coletados pré e pós-operatoriamente por 4 dias consecutivos. Os autores realizaram um método próprio para mensuração do edema na face; a dor foi determinada por uma escala de 4 pontos e a limitação da abertura bucal pela abertura interincisal. Os autores não encontraram diferenças para o edema e a dor entre os tratamentos empregados, porém para a limitação da abertura bucal e para visão global do tratamento quanto a dor, o uso do esteroide mostrou-se significativamente melhor, apresentando a abertura interincisal, diariamente averiguada, de 4 a 6 mm maior do que o lado controle para o mesmo período averiguado. A maioria dos pacientes escolheram o lado em que foi administrado esteroide como sendo o lado que tiveram o mínimo de dor, numa relação de 4:1. Não houve aumento na taxa de complicações entre o lado controle e o lado que o paciente recebeu esteroides.

Baxendale *et al.* (1993) com objetivo de avaliar o edema, a dor e a limitação de abertura bucal em modelo de estudo com exodontias de terceiros molares, os autores compararam a dexametasona 8 mg com um grupo placebo, em 50 voluntários. As medicações foram fornecidas por via oral 2 horas antes da cirurgia, os pacientes foram submetidos as cirurgias sob anestesia geral e como parte da medicação analgésica pré-anestésica receberam morfina 20 mg (mulheres) e 30 mg (homens), os pacientes não receberam anestésico local. A escala visual analógica de dor foi aplicada assim que os pacientes acordaram da anestesia geral, 4 horas e 16 horas após o procedimento cirúrgico. A abertura bucal foi mensurada apenas no primeiro dia após a cirurgia (distância interincisal) e o edema foi avaliado de acordo com um único observador que o classificou em leve, moderado ou severo. Como medicação de escape foi utilizada a morfina 10 mg por via intramuscular (IM) para dores severas ou aspirina (VO) para dores leves a moderadas. Os voluntários do grupo da dexametasona apresentaram valores significativamente menores na escala de dor nas 4 horas após a cirurgia e o edema apresentou-se na maioria dos pacientes como leve quando comparado ao grupo placebo que mostrou a maioria dos pacientes com edema severo, no entanto, com relação à limitação de abertura de boca não houve diferenças entre os grupos.

Ustun *et al.* (2003) comparam os efeitos da administração intravenosa de 1,5 mg/kg e 3 mg/kg de metilprednisolona (IV) na dor, limitação da abertura bucal e edema pós-operatórios de cirurgias de terceiros molares. Vinte e seis pacientes com

terceiros molares em posição simétrica foram incluídos nesse estudo cruzado e duplo-cego. As doses foram administradas 1 hora antes da cirurgia. A dor foi determinada pela escala visual analógica. Os pacientes foram mensurados no segundo e sétimo dias pós-operatórios. A droga analgésica de escape foi o acetaminofeno 500 mg. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos, sugerindo que não é necessário aumentar as doses de corticoide para mitigar a inflamação pós-operatória, considerando os potenciais efeitos colaterais dos corticoides.

Em ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado, Dionne *et al.* (2003) compararam um grupo em que utilizaram a dexametasona 4 mg no pré-operatório (12 horas VO e 1 hora IV antes da remoção de terceiros molares) e placebo IV (no pós-operatório), com outro grupo em que fizeram uso da dexametasona 4 mg (com administração idem ao grupo anterior) e cetorolaco de trometamol 30 mg (IV) no pós-operatório. Os autores mediram os elementos da inflamação (prostanoides) no sítio da lesão, por meio da técnica da microdiálise, e a dor após as cirurgias. Os autores concluíram que, a dexametasona reduziu os elementos da inflamação no sítio cirúrgico (prostaglandinas e tromboxanos) sem evidenciar qualquer efeito sobre a dor pós-operatória. No entanto, o cetorolaco de trometamol diminuiu significativamente a dor, e também os níveis de prostaglandina e tromboxano no local da cirurgia. Nessa dose, o corticóide não suprimiu a liberação de prostaglandinas suficientemente para atenuar a sensibilização dos nociceptores periféricos e, consequentemente, diminuir a dor depois da lesão tecidual.

Os resultados do estudo de Moore *et al.* (2005) mostraram que a combinação da administração de rofecoxibe 50 mg pré-operatoriamente (30 minutos antes da cirurgia) e o uso da dexametasona 10 mg IV no intra-operatório (10 minutos após o início da cirurgia) minimizou consideravelmente a dor e a limitação da abertura bucal após cirurgia de terceiros molares. Para isso, 35 indivíduos foram submetidos a um estudo duplo-cego e placebo controlado, divididos em 4 tratamentos: 1. administração de placebo VO antes da cirurgia e IV no intra-operatório; 2. administração de rofecoxibe 50 mg VO antes e placebo IV no intra-operatório; 3. placebo VO antes e dexametasona 10 mg IV no intra-operatório; e 4. rofecoxibe 50 mg VO antes e dexametasona 10 mg IV no intra-operatório. Os indivíduos utilizaram a escala visual analógica por 12 horas após a cirurgia e a abertura interincisal foi

verificada no 1º, 2º, 3º e 7º dia após a cirurgia. O grupo que recebeu placebo e dexametasona no intra-operatório mostrou um índice de limitação de abertura próximo ao índice do grupo que recebeu a combinação de rofecoxib 50 mg e dexametasona 10 mg. Em todos os tratamentos os autores encontram que a limitação da abertura bucal foi mais severo no primeiro e segundo dia após a cirurgia.

A interação entre os mecanismos de ação dos AINES e esteroides co-administrados, simultaneamente, tem mostrado fornecer benefícios anti-inflamatórios e no alívio da dor sem a presença de efeitos colaterais. Bamgbose *et al*. (2005) avaliaram o efeito anti-inflamatório em dois grupos administrando dexametasona e diclofenaco potássico simultaneamente comparando com a administração apenas de diclofenaco potássico. Os autores realizaram a posologia das medicações da seguinte forma: a dexametasona 8 mg foi feita por via endovenosa 30 minutos antes da cirurgia e 4 mg 6 horas após a cirurgia em 2 doses consecutivas apenas e o diclofenaco 50 mg foi feito por via oral 30 minutos antes da cirurgia e 50 mg por 2 vezes ao dia durante 5 dias, o grupo em que foi administrado apenas o diclofenaco administrou-se a posologia de forma idêntica ao grupo que administrou as drogas de forma associada. Os resultados mostraram que a co-administração de dexametasona e diclofenaco foi significativamente superior tanto no alívio da dor quanto na diminuição do edema pós-operatório do primeiro e do segundo dia comparado ao grupo que foi administrado diclofenaco apenas tanto. Porém, quanto ao trismo as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significantes. Os autores concluíram que a associação das administrações de dexametasona e diclofenaco em curto prazo apresentou ótimos resultados na diminuição da dor e edema pós-operatórios.

Na proposta de avaliar os efeitos anti-inflamatórios (dor, limitação da abertura bucal e edema) após cirurgias de terceiro molar com uma única dose de prednisolona (IM) e a combinação da prednisolona e diclofenaco, Buyukkurt *et al*. (2006) analisaram o efeito de uma dose única de prednisolona 25 mg (IM) e compararam com uma dose combinada de prednisolona 25 mg (IM) seguida da prescrição de diclofenaco por 2 vezes ao dia, sendo as drogas administradas após as cirurgias. Tiveram como medicação de escape para o alívio da dor a prescrição do acetaminofeno 500 mg de 4 em 4 horas se houvesse dor. Quarenta e cinco

pacientes participaram da pesquisa e foram divididos em 3 grupos de 15 pacientes. Os dois primeiros grupos foram divididos nas administrações supracitadas e o terceiro grupo recebeu solução salina (IM) e serviu como controle. A dor pós-operatória foi avaliada pela escala visual analógica e o edema e limitação da abertura bucal foram mensurados no segundo e sétimo dias após a cirurgia. Os resultados mostraram que tanto o grupo que combinou as drogas quanto o grupo que utilizou a prednisolona em dose única apresentaram maior remissão da dor na sétima hora pós-operatória do que o grupo controle. O grupo que utilizou as drogas combinadas apresentou menor limitação da abertura bucal no segundo e sétimo dias quando comparado com o grupo de dose única e o grupo controle. O edema no segundo dia foi menor no grupo de doses combinadas e no grupo de dose única quando comparados com o grupo controle. No sétimo dia, o grupo que utilizou doses combinadas apresentou um menor edema que o grupo de dose única e que o grupo controle. No conjunto, os melhores resultados foram do grupo de doses combinadas, portanto, a combinação de prednisolona em dose única com diclofenaco deve ser realizada sempre que o edema for previsto.

López-Carriches *et al*., em 2006, também avaliaram os efeitos sobre a inflamação após cirurgias de terceiros molares com a metilprednisolona e o diclofenaco sódico. O estudo foi realizado com 73 pacientes escolhidos de forma aleatória, sendo 36 pacientes para a administração de diclofenaco sódico 50 mg de 8 em 8 horas por 3 dias e 37 pacientes para administração de metilprednisolona 4 mg de 8 em 8 horas por 3 dias. Como droga de escape para dor foi prescrito metamizol (dipirona sódica) 575 mg. Os pacientes foram avaliados quanto ao edema por meio de 3 mensurações e quanto a limitação de abertura de boca, nas 24 horas pós-operatórias e 7 dias. Nas 24 horas após a cirurgia, os pacientes do grupo do diclofenaco apresentaram maior edema na medida entre o trágus e o ângulo da boca quando comparado com a dexametasona, porém as demais medidas tomadas para mensuração do edema (entre o trágus-pogônio e entre o canto externo do ângulo do olho-ângulo da mandíbula) não foram estatisticamente significativas. A limitação da abertura bucal foi similar em ambos os grupos. Os autores concluíram que não houve diferença significativa entre os grupos nos resultados apesar do grupo metilprednisolona apresentar menores valores absolutos nas mensurações pós-operatórias de edema e limitação da abertura bucal.

Barroso *et al.* (2006) realizaram uma pesquisa e compararam a combinação de piroxicam 10 mg, 1 mg de dexametasona, 35 mg de citrato de orfenadrina e 2,5 mg de cianocobalamina (Rheumazin®) com a administração de apenas piroxicam 20 mg (Feldene®) em cirurgia de terceiro molar, avaliando dor e edema. Os fármacos foram dados 30 minutos antes da cirurgia e uma vez ao dia por 4 dias consecutivos. A dor foi determinada pela EVA e como analgesia de escape foi utilizado o paracetamol. Eles não encontraram diferenças estatisticamente significativa entre o edema facial do Rheumazin e do Feldene® (grupo controle). Ambas as drogas foram igualmente efetivas no controle da dor, com Rheumazin® os efeitos adversos foram menores do que o Feldene®. Desta forma, o estudo sugeriu que Rheumazin® mostrou-se melhor na relação risco-benefício em pós-operatório de cirurgia de terceiro molar.

Leone *et al*., em 2007, em estudo duplo-cego, prospectivo e randomizado compararam os efeitos anti-inflamatórios da metilprednisolona e do cetoprofeno, após a exodontia de terceiros molares. No início do procedimento cirúrgico todos os pacientes receberam paracetamol 1g por via intravenosa (IV), em adição ao analgésico já administrado, os pacientes receberam cetoprofeno 100 mg ou metilprednisolona 1 mg/Kg (IV), também administrados após a anestesia dentária e um pouco antes do procedimento cirúrgico. A dor foi avaliada pela EVA, quando a dor apresentou-se maior que 30 mm, os pacientes receberam morfina 1 mg (IV), a cada 10 minutos até o alívio da dor. Sessenta e três por cento dos pacientes que receberam metilprednisolona tiveram a escala visual analógica menor que 30 mm, ou seja, pouca dor, enquanto que no grupo do cetoprofeno somente 42% tiveram a EVA menor que 30 mm, entretanto, não houve diferenças no consumo de morfina entre os grupos para o alívio da dor. O edema foi avaliado apenas nas 4 horas pós-operatórias e foi observado um edema significante em 15 pacientes do grupo da metilprednisolona enquanto que no grupo do cetoprofeno o edema foi considerável em 21 pacientes. Os autores observaram que foi pequena a diferença no alívio da dor após as cirurgias, entre a metilprednisolona e o cetoprofeno, porém a metilprednisolona associada com o paracetamol apresentou uma analgesia transitória melhor do que o cetoprofeno, porém esta diferença foi facilmente igualada quando no grupo do cetoprofeno foi administrado um baixa dose de morfina para o alívio da dor.

Laureano-Filho *et al*. (2008) com o objetivo de avaliar o efeito anti-inflamatório das concentrações de 8 mg e 4 mg de dexametasona na diminuição do edema e limitação da abertura bucal após a cirurgia de terceiro molar impactado, realizaram um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, com 30 pacientes, sem quaisquer problemas sistêmicos ou locais, com necessidade de exodontia dos terceiros molares inferiores impactados em posição similar. As medicações foram administradas 1 hora antes da cirurgia. A dor pós-operatória foi avaliada usando a EVA; a diminuição do edema foi averiguada por meio da variação entre os pontos de referência na face e a limitação da abertura bucal foi analisada por meio da mensuração da distância interincisal. Todas as medidas foram obtidas antes da cirurgia, 24 horas e 48 horas após a cirurgia. Os resultados mostraram que a dexametasona de 8 mg promoveu uma maior redução dos sintomas na diminuição do edema e limitação da abertura bucal nas 48 horas pós-operatórias, enquanto para a variável dor não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Em uma meta-análise para medir os efeitos dos corticoides sobre edema, limitação da abertura bucal e dor após exodontias de terceiros molares, Markiewicz *et al*. (2008) dividiram os períodos pós-operatórios em precoces (de 1 a 3 dias) e tardios (de 4 a 7 dias) e avaliaram estas 3 variáveis nos artigos para esses períodos. Verificaram que 12 artigos atenderam os critérios de inclusão que foram estabelecidos, e concluíram que a administração de corticoides produziu um efeito médio a moderado na redução dos sintomas inflamatórios pós-cirúrgicos, principalmente na redução do edema e limitação da abertura bucal quando comparados aos controles. Com relação à dor, devido ao limitado número de experimentos clínicos que atenderam às especificações da meta-análise, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Chopra *et al.* (2009) estudaram o efeito anti-inflamatório do ibuprofeno, paracetamol, betametasona, serratiopeptidase, em 150 pacientes após cirurgia de terceiros molares inferiores, por meio de sorteio randomizado os pacientes receberam ibuprofeno 600 mg, paracetamol 1 g, betametasona 0,5 mg, serratiopeptidase 20 mg ou placebo, por 3 vezes ao dia, sendo a primeira dose de cada fármaco realizada 1 hora após a cirurgia por 5 dias. A avaliação da eficácia anti-inflamatória foi feita usando fita métrica (para o edema), escala visual analógica

(para avaliação da dor), capacidade de abertura bucal e temperatura presente na cavidade oral. O efeito dos tratamentos empregados sobre outros parâmetros foram averiguados, tais como: hematológico, sangramento, cicatrização da ferida e necessidade para utilização da medicação de resgate. O escore do pico de dor foi averiguado nas 5 a 6 horas pós-operatórias e pelo período de 7 dias. Como resultado os autores encontraram que a betametasona mostrou significativa atividade analgésica desde primeiro dia pós-operatório comparando com o Ibuprofeno que foi a droga mais efetiva na redução do pico da dor no terceiro e quarto dia de dor pós-operatória, a limitação de abertura de boca foi mínima com a betametasona com relação as demais drogas no terceiro e quinto dias. O Ibuprofeno e a betametasona foram significativamente mais efetivas do que o grupo placebo na redução do edema. Um significativo aumento da temperatura no local operado ocorreu somente no primeiro dia em todos os grupos. A serratiopeptidase não mostrou significante ação anti-inflamatória e nem analgésica. Moderados efeitos adversos, tais como: vômito, sono, náusea e dor de cabeça, foram relatados em todos os grupos.

Kang *et al*. (2010) avaliaram 450 pacientes que foram categorizados e divididos randomicamente em 3 grupos de 150 pacientes cada, com o objetivo de analisar o efeito anti-inflamatório da prednisolona após cirurgias de terceiro molar. Os pacientes pertenciam entre a segunda e terceira década de vida, não possuíam nenhuma doença sistêmica e nem quaisquer infecção na região dos terceiros molares inferiores. Um grupo recebeu prednisolona 10 mg e o outro 20 mg, ambos os grupos 1 hora antes da cirurgia por via oral. Os pacientes receberam também ibuprofeno 200 mg, antes do início da cirurgia, imediatamente após o término da cirurgia e a cada 8 horas até o terceiro dia pós-operatório. O grupo controle não recebeu esteroides apenas AINES. Os resultados mostraram, que entre os grupos, uma única dose pré-operatória de prednisolona de 20 mg ou 10 mg não mostrou significantes efeitos nos sintomas pós-operatórios, como dor, edema e limitação da abertura bucal, portanto, doses menores ou iguais a 20 mg únicas de prednisolona empregadas pode não ser suficientes para o alívio dos sintomas pós-operatórios.

Por meio do modelo de estudo com exodontias de terceiros molares impactados, que atualmente é o modelo de análise da dor aguda mais comum e amplamente utilizado para avaliar a potência analgésica de vários fármacos em

humanos, Sotto-Maior *et al*. (2011) realizaram um estudo cruzado e randomizado para comparar os efeitos anti-inflamatórios dos corticoides e AINES inibidores da COX-2, na dor, no edema e na limitação da abertura bucal após exodontias de terceiros molares impactados. Para isso, 50 indivíduos (25 homens e 25 mulheres) com idade entre 18 e 29 anos, sem quaisquer problemas locais ou sistêmicos, apresentando terceiros molares inferiores em posição similar, receberam etoricoxibe 120 mg ou dexametasona 4 mg, administrados 1 hora antes do procedimento cirúrgico, sendo empregado um fármaco para cada lado a ser operado. Como analgésico de escape os autores administraram paracetamol 750 mg a cada 6 horas, se necessário. A dor foi avaliada por meio da escala visual analógica, a diminuição do edema foi avaliada através da variação de pontos de referência na face e a limitação da abertura bucal pela variação da distância interincisal, os dados foram acompanhados no pré-operatório, em 24 e 48 horas pós-operatórias. Não houve diferença estatisticamente significativa em ambos os tratamentos empregados para as variáveis avaliadas, porém, nas 48 horas pós-operatórias o edema facial mostrou-se aumentado nos dois grupos com relação ao período pré-operatório. Em ambos os grupos, os indivíduos tomaram em média 2 comprimidos de analgésico no período pós-operatório. Os autores concluíram que os efeitos anti-inflamatórios dos AINES e esteroides nas dosagens empregadas mostraram efeitos similares na dor, edema e limitação da abertura bucal.

2.5 Anti-inflamatórios não-esteroidais - Cetorolaco de trometamol

De acordo com o bulário disposto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2008), o cetorolaco de trometamol é um potente agente analgésico da classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais, também com ações anti-inflamatórias e antipiréticas. Não é um opiáceo e não apresenta efeitos sobre os receptores opiáceos. Seu mecanismo de ação é através da inibição do sistema enzimático cicloxigenase e, conseqüentemente, da síntese de prostaglandinas. Pode ser considerado um analgésico de atividade periférica. O fármaco não apresenta propriedades sedativas ou ansiolíticas. As informações disponíveis para prescrição do uso oral em adultos saudáveis, com doses únicas ou múltiplas, são de 10 a 20

mg a cada 6 ou 8 horas até a dose máxima diária de 90 mg. Para idosos (maiores de 65 anos) segue a mesma posologia, porém, com dose máxima diária de até 60 mg.

O cetorolaco de trometamol é rápido e completamente absorvido após administração oral. O pico plasmático é de 0,8 mg^{1-1} e ocorre de 30 a 60 minutos após a administração de doses orais de 10 e 30 mg, respectivamente, podendo se estender até 2 horas. No plasma o cetorolaco se liga mais de 99% às proteínas, preferencialmente à albumina. Aproximadamente 40% da dose de trometamol cetorolaco é metabolizada, sendo preferencialmente por via hepática. Em geral, quando administrado a cada 6 horas, o platô de concentração plasmática é alcançado em 24 horas. A concentração plasmática máxima ocorre tardiamente em idosos, em pacientes com doenças renais ou hepáticas e após ingestão de alimentos. O pico de concentração plasmática aumenta linearmente com a dose. A meia-vida do cetorolaco de trometamol é muito semelhante para as diferentes vias de administração intravenosa (IV), intramuscular (IM) ou oral, com uma média de 5,4 horas, e uma faixa de 4,5 a 5,6 horas. A meia-vida de eliminação em idosos foi de 6 a 7 horas, em pacientes com dano renal de 9 a 10 horas, e em pacientes com cirrose hepática de 5,4 horas (P.R.VADÉ-MECUM, 2008).

Catapano (1996) relatou que a administração oral, IM e IV mostra resultados similares no perfil farmacocinético com poucas diferenças. A concentração sérica após a via oral é de 30 a 53 minutos, sendo um tempo um pouco menor do que a via intramuscular**.** O pico da concentração sérica após 10 mg da dose é o mesmo tanto para a via IM quanto para a via oral*.* A principal via de eliminação do cetorolaco de trometamina e seus metabólitos (para-hidroxilados ou conjugados) é a urinária (92%), excretando-se o resto (6%) pelas fezes. O fármaco não atravessa a barreira hematoencefálica, porém, atravessa a placenta e entra na circulação fetal, como consequência, observa-se um efeito antiagregante das plaquetas do neonato; todavia o cetorolaco é pouco excretado no leite materno, e sua concentração neste não excede a 7,9 $\mu g.^{1-1}$, em um regime de 10 mg a cada 6 horas.

Desde 1986, estudos mostram que o cetorolaco de trometamol fornece igual ou maior alívio da dor pós-operatória do que a aspirina. Bloomfield *et al*., (1986) mostraram em 120 mulheres, no pós-operatório de cirurgias uterinas, que o

cetorolaco 10 mg apresentou-se melhor do que a aspirina 650 mg e foi mais efetivo do que o cetorolaco de 5 mg, todos administrados por via oral.

Sunshine *et al*. (1988), em pesquisa envolvendo 149 pacientes com dor pós-operatória, oriundos de pronto-socorro e que necessitaram de cirurgia ortopédica, foram administrados cetorolaco 10 e 20 mg e aspirina 650 mg em uma única dose por via oral, para todos os fármacos. Os pacientes tiveram alívio da dor de forma equivalente, sendo que o cetorolaco de 20 mg forneceu um alívio maior que as demais drogas. Esse estudo, porém, foi produzido em pacientes que receberam apenas uma única dose destes fármacos, portanto, não consegue refletir a necessidade de analgesia que estes pacientes tiveram após a cirurgia. Muitos pacientes atendidos em pronto-socorro não relatam dor inicialmente para a cirurgia, mas habitualmente, requerem várias doses de analgésicos que são administrados sequencialmente, após a cirurgia, para alívio da dor pós-operatória. De acordo com os autores, estudos clínicos randomizados devem ser feitos com múltiplas doses de AINES, e em especial do cetorolaco.

Forbes *et al*., em 1990, realizaram um estudo com cento e vinte e oito pacientes ambulatoriais com dor pós-operatória após a remoção cirúrgica de terceiros molares retidos. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos, em estudo duplo-cego, para receber doses por via oral em grupos distintos de cetorolaco de trometamol 10 mg, aspirina 650 mg, uma combinação de paracetamol 600 mg mais codeína 60 mg ou placebo. Usando um registro de auto-avaliação, os indivíduos avaliaram sua dor e seu alívio de dor após 6 horas das medicações. Todos os medicamentos ativos foram significativamente superiores ao placebo. O grupo da combinação paracetamol-codeína foi significativamente superior ao grupo da aspirina para pico de 6 horas após a medicação. O cetorolaco foi significativamente superior ao grupo da aspirina e ao grupo acetaminofeno-codeína para cada medida de analgesia (registro de auto-avaliação). O efeito analgésico do cetorolaco foi significativo por 1 hora e persistiu por 6 horas após sua administração. A frequência dos efeitos adversos foi 4 vezes maior para o grupo do acetaminofeno-codeína do que para o grupo do cetorolaco ou da aspirina.

Estes achados corroboraram com um estudo sobre a dor pós-operatória de exodontias de terceiros molares, em 2001, realizado por Olmedo *et al*., que foi duplo-cego, randomizado e com múltiplas doses. Os autores estudaram o efeito do

cetorolaco de 10 e 20 mg, do cetoprofeno 50 mg e do placebo, todos administrados por via oral. O objetivo do estudo foi estabelecer clinicamente a dose mínima efetiva do cetorolaco comparando a eficácia analgésica de múltiplas doses por via oral de 10 e 20 mg com placebo. Os pacientes receberam um dos 4 tipos de tratamento, 4 horas após a cirurgia: 1. cetorolaco 10 mg, 2. cetorolaco 20 mg, 3. cetoprofeno 50 mg ou 4. placebo. As medicações foram repetidas de 6 em 6 horas por 2 dias. Como medicação de escape os pacientes receberam paracetamol 650 mg. A eficácia do cetorolaco de 10 mg não diferiu do cetorolaco de 20 mg e ambos foram mais eficazes que o cetoprofeno 50 mg.

No estudo de Rubin *et al*. (1990) pacientes com dor crônica apresentaram melhores resultados utilizando cetorolaco 10 mg do que com aspirina. O estudo foi duplo-cego, randomizado, conduzido em 823 pacientes que necessitaram de terapia analgésica para dor crônica em longo prazo. A segurança e a eficácia analgésica do cetorolaco de trometamol 10 mg, por no máximo 4 vezes ao dia, conforme necessário, foi comparada com a da aspirina 650 mg, no mesmo esquema posológico. A ênfase principal deste estudo de 52 semanas foi sobre a avaliação da segurança desses medicamentos. Os pacientes retornaram para as clínicas com 2, 5, 10, 15, 20, 28, 36, 44 e 52 semanas para avaliação da segurança e eficácia das terapias. Tanto os pacientes quanto os pequisadores concluíram que a eficácia e segurança global dos fármacos favoreceu o cetorolaco sobre a aspirina. O abandono precoce do estudo foi significativamente maior no grupo da aspirina do que no grupo do cetorolaco, principalmente por causa da falta de eficácia analgésica da aspirina, conforme o motivo relatado pelos pacientes. Quando a saída antecipada das terapias foi necessária apenas por motivos de segurança, a indicação da saída dos tratamentos foi semelhante tanto para a aspirina quanto para o cetorolaco.

Em 1996, Trombelli *et al*., com a finalidade de avaliar os efeitos anti-inflamatórios do cetorolaco de trometamol 10 mg em pacientes que seriam submetidos a cirurgia periodontal, os autores realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e com uma única dose de cetorolaco de trometamol 20 mg administrado imediatamente antes da cirurgia e compararam com um grupo placebo. O naproxeno de sódio foi a droga utilizada para analgesia de escape. A EVA foi utilizada para estimar a dor. A dor pós-operatória foi mensurada a cada hora nas primeiras 10 horas do dia da cirurgia, e 4 vezes ao dia no 1° e 2° dia pós-

operatórios. Os resultados indicaram que o tratamento pré-operatório com cetorolaco diminuiu significativamente a intensidade inicial da dor pós-operatória, além de diminuir a dor por todo período pós-operatório quando comparado com o placebo. A quantidade de consumo na medicação de escape foi similar para ambos grupos. Os pacientes não relataram efeitos adversos com esta posologia empregada.

Larkin *et al*., (1999) compararam a eficácia do uso do cetorolaco e da meperidina (opióide) no tratamento da cólica renal, para isso realizaram um estudo duplo-cego, prospectivo, controlado, em um centro de emergência hospitalar em pacientes com ureterolitíase. Os pacientes receberam uma dose única de injeção intramuscular de 60 mg de cetorolaco, ou 100 a 150 mg de meperidina, baseado no peso. De 70 pacientes, 33 receberam cetorolaco e 37 meperidina. O cetorolaco foi significativamente mais efetivo que a meperidina na redução da dor da cólica renal nos 40, 60 e 90 minutos, em que os pacientes foram submetidos a EVA. Os pacientes tratados com cetorolaco deixaram a situação de emergência (receberam alta hospitalar) significativamente mais cedo do que aqueles tratados com meperidina. Os resultados mostraram que a dose única de cetorolaco IM, como único agente para cólica renal, foi mais efetiva que a meperidina e promoveu alta hospitalar mais cedo da emergência.

Alexander *et al*. (2002) realizaram a comparação da eficácia do diclofenaco com o cetorolaco de trometamol na redução do uso da morfina no período pós-operatório de cirurgias ortopédicas de quadril e joelho. Antes da indução anestésica, os pacientes receberam diclofenaco 75 mg, cetorolaco 60 mg, ou placebo EV. Após a cirurgia, os pacientes receberam morfina para controle da dor a cada 4 horas. Os pacientes que receberam diclofenaco ou cetorolaco no pré-operatório requereram menores doses de morfina e consequentemente tiveram menores efeitos colaterais (naúsea e vômito) oriundos do uso de opióides.

O cetorolaco de trometamol 30 mg IV (grupo 2) teve sua eficácia analgésica comparada com tramadol 50 mg IV (grupo 1), um analgésico de ação central, ambos administrados por via intravenosa no pré-operatório (antes da sedação e anestesia local) de pacientes que seriam submetidos a exodontia de terceiro molar. Os autores tiveram por objetivo avaliar a eficácia analgésica do cetorolaco de trometamol, para isso, eles utilizaram a EVA pelo período de 12 horas após a cirurgia, além do tempo

e uso da medicação de analgésica de escape por um período de 5 dias pós-operatórios. A medicação analgésica de escape foi o acetaminofeno 1000 mg, pelo grupo que utilizou o cetorolaco esta medicação foi utilizada, em média, 9 horas após a cirurgia enquanto que pelo grupo que usou o tramadol esta média foi de 7 horas após a cirurgia. A média do consumo de analgésicos, nos 5 dias pós-operatórios, pelo grupo do cetorolaco foi de 4 comprimidos, no entanto, para o grupo do tramadol esta média foi de 6 comprimidos. Os pacientes não apresentaram efeitos adversos relacionados ao uso do cetorolaco (sangramento) e do tramadol (vômito). Além disso, 43,3% dos pacientes quando questionados sobre o que acharam do tratamento relataram que foi excelente para o grupo do cetorolaco enquanto que para o grupo do tramadol esta porcentagem foi de 23,3%. Os autores, Ong e Tan (2004), concluíram que o cetorolaco 30 mg foi mais efetivo que o tramadol 50 mg na prevenção da dor pós-operatória.

Ong *et al*. (2004) avaliaram a eficácia da analgesia preemptiva do cetorolaco de trometamol após a extração de terceiros molares. Administraram cetorolaco de trometamol 30 mg, intravenosamente, imediatamente antes da cirurgia e outro grupo logo após o procedimento cirúrgico. Concluíram que a administração de cetorolaco antes da cirurgia produziu uma analgesia pós-operatória de até 8,9 horas após o procedimento cirúrgico, quando os pacientes foram consumir analgésicos de escape (acetaminofeno 1000 mg) para dor pós-operatória, enquanto que, para o outro grupo esta média foi de 6,9 horas para o início de consumo de analgésicos. O grupo que recebeu o cetorolaco preemptivamente utilizou em média 4 comprimidos do analgésico de escape e o que recebeu o cetorolaco após o procedimento cirúrgico teve de fazer uso em média de 6 comprimidos, ambos grupos durante o período de 5 dias. Quando os pacientes foram questionados sobre o que acharam do tratamento, os pacientes do grupo preemptivo relatou como excelente em 46,7% todavia o outro grupo relatou como excelente em 30%. O uso preemptivo do cetorolaco foi melhor que a sua utilização após o procedimento.

Anti-inflamatórios e analgésicos utilizados no pré-operatório apresentam-se mais efetivos no controle imediato da dor pós-operatória de terceiros molares, por produzirem resultados melhores quando as mesmas drogas são empregadas apenas no período pós-operatório. A analgesia preemptiva pode ser empregada com os vários AINES, como apresentaram em ensaio clínico (JOSHI *et al.*, 2004) duplo-

cego, randomizado, placebo-controlado, em que compararam ibuprofeno 600 mg, diclofenaco 100 mg, paracetamol 1 g com codeína 60 mg e placebo (vitamina C 50 mg) administrados 1 hora antes do procedimento. Pacientes foram submetidos a Escala Visual Analógica (EVA) 15 e 30 min após a cirurgia e 1 e 3 horas do pós-operatório. Não houve diferença estatística significante no relato de dor pós-operatória entre os 4 grupos. Como analgésico de escape foi utilizado o paracetamol 500 mg com codeína 30 mg com intervalo mínimo de 6 horas entre as tomadas. O grupo placebo foi o que utilizou a analgesia de escape, em menor tempo médio, 17 minutos após a cirurgia e o grupo que demorou mais para utilização desta analgesia foi o do diclofenaco utilizando-se da medicação com 32 minutos. O grupo do diclofenaco (10% dos pacientes) foi também o que menos usou a analgesia de escape. Os autores sugerem que o tratamento preemptivo deva ser feito associado com doses subseqüentes também no pós-operatório de 12 a 24 horas. Porque a diferença para a utilização da analgesia de escape tanto para o grupo placebo quanto para os grupos tratados não foi muito expressiva.

Patrocínio *et al*. (2007) realizaram um estudo comparativo entre o cetorolaco (30 mg EV, 8/8h) e o cetoprofeno (100 mg EV, 12/12h) no controle da dor pós-operatória de uvulopalatofaringoplastia. O estudo foi prospectivo, randomizado, duplo-cego com 24 pacientes (divididos em 2 grupos). A avaliação da intensidade da dor foi feita por meio da EVA e pela necessidade do uso associado de opióide (tramadol). Dos 14 pacientes que receberam cetorolaco, apenas 3 (21%) necessitaram uso complementar de opióide (analgésico de escape), enquanto que 7 (70%) do grupo do cetoprofeno o fizeram. Após 12 horas de cirurgia, houve um predomínio de 71% dos pacientes que receberam cetorolaco, com dor leve ou até ausência desta, enquanto 70% dos do cetoprofeno referiram dor moderada ou incômoda. Após 24 horas de cirurgia, 60% dos pacientes que fizeram uso do cetoprofeno referiam dor moderada a incômoda, ao passo que 86% dos do cetorolaco referiram dor leve à ausência. Os autores concluíram que o cetorolaco foi mais eficaz em relação ao cetoprofeno no tratamento da dor pós-operatória imediata da cirurgia de uvulopalatofaringoplastia

A *Oxford League Table* foi criada para discutir a eficácia relativa dos analgésicos. As informações fornecidas pela Oxford League Table é derivada de uma revisão sistemática de estudos randomizados, duplo-cegos e de doses únicas

em pacientes com dor aguda a severa após cirurgias odontológicas. A eficácia dos analgésicos é expressa por um ``número de pacientes que necessitam ser tratados`` (*Number-Need-to-Treat* / NNT), este número é dado pelos pacientes que necessitaram receber a droga ativa em uma única dose para alcançar no mínimo 50% de alívio da dor referida após 4 a 6 horas da cirurgia e isto foi comparado com uma dose placebo (COOK; SACKEET, 1995). As drogas mais efetivas tiveram um NNT abaixo de 2. Isto significa que a cada 2 pacientes que receberam a droga, 1 teve alívio de no mínimo 50% (enquanto que, o outro paciente pode ou não ter sentido alívio da dor, mas este alívio não alcançou o nível de 50%).

De acordo com *Oxford League Table*, os opióides se comportam de forma ruim quando doses únicas foram empregadas. Opióides orais quando administrados sozinhos não são uma escolha satisfatória para o tratamento de dores agudas de origem odontológica e há mais efeitos adversos quando comparados com os AINES. Porém, os opióides podem ser usados como um adjunto dos analgésicos, como por exemplo, quando combinados com acetaminofeno para aumentar sua eficácia (CEPEDA *et al*., 2005).

2.6 Aplicações metodológicas e mensurações utilizadas em ensaio clínico

2.6.1 Escala de 11 pontos em caixa

Jensen *et al*., em 1986, compararam 6 métodos de medição da intensidade dolorosa: Escala visual analógica, Escala numérica de 101 pontos, Escala de 11 pontos em caixa (*Box Scale* 11 – BS-11), Escala comportamental em 6 pontos, Escala verbal de 4 pontos e Escala verbal de 5 pontos. Avaliando a dor crônica em 75 pacientes esses autores não observaram diferença significativa entre as escalas. De acordo com os autores, os maiores problemas relacionados ao emprego da Escala visual analógica foi em relação ao entendimento, principalmente à medida que aumentava a idade dos pacientes, maiores eram os erros na marcação da intensidade da dor na escala. Os autores relataram ainda que, de maneira geral, todas as escalas podem ser consideradas válidas para medir a dor, por ser uma sensação subjetiva e difícil de ser medida. Porém, os autores concluíram que para os pacientes que possuem dor crônica e idade avançada, a Escala numérica de 101

pontos possui a vantagem de ser extremamente simples para determinar o nível da dor para os tratamentos empregados, uma vez que é apenas questionado ao paciente sua percepção do nível de dor, escolhendo um número de 0 a 100 (0 = nenhuma dor e 100 = pior dor possível), e o paciente pode somente responder verbalmente não tendo a necessidade de escrever como nas outras escalas.

A Escala de 11 pontos em caixa consiste de 11 caixas idênticas cujos quadrados extremos representam os limites da dor de 0 a 10, sendo 0 = nenhuma dor e 10 = pior dor possível. Então, o paciente assinala com um X sobre a caixa que melhor representa seu nível de dor. Brunetto *et al*., (2003) avaliaram a eficiência de 5 escalas para determinação do nível de dor (Escala visual analógica (EVA), Escala numérica de 101 pontos, Escala de 11 pontos em caixa, Escala verbal de 4 pontos e Escala verbal de 5 pontos) após anestesia local (lidocaína a 2% com adrenalina), em 119 pacientes submetidos a tratamento odontológico. As escalas foram aplicadas por um único pesquisador e em ordem aleatória. Nas condições do referido experimento, os autores concluíram que a BS-11 é a escala que apresentou melhor desempenho por mostrar menor número de erros no preenchimento por parte dos pacientes com baixo nível intelectual, e que a EVA foi a que causou maiores problemas de entendimento pelos voluntários no preenchimento da escala.

2.6.2 Mensuração do edema

Markovick e Todorovic (2007) realizaram uma pesquisa com 120 pacientes divididos em 4 grupos, com a finalidade de avaliar o efeito da dexametasona e do laser de baixa potência na minimização do edema após cirurgias de terceiro molar. O grupo 1 recebeu laserterapia depois da cirurgia; o grupo 2 recebeu laserterapia e injeção IM de dexametasona 4 mg dentro do músculo pterigoideo medial; o grupo 3 recebeu laserterapia e dexametasona 4 mg IM na músculo deltoide somado a dexametasona 4 mg de 6 em 6 horas e o grupo 4 (controle) recebeu somente recomendações pós-operatórias. Para mensuração do edema, no primeiro dia após a cirurgia, os autores empregaram um método no qual fizeram uso de uma fita métrica para medir a distância da ponta do queixo (correspondente a linha média mandibular entre os incisivos centrais inferiores) até o bordo inferior do lóbulo auricular. O grupo 2 foi o que melhor apresentou melhores níveis estatisticamente

significativos na redução do edema pós-operatório, em comparação com outros grupos.

2.6.3 Analgesia de escape

Embora os fármacos anti-inflamatórios e analgésicos não-esteroides atuem inibindo a ciclooxigenase e, consequentemente, a síntese de prostaglandinas, a dipirona sódica parece atuar exercendo bloqueio direto da hiperalgesia inflamatória por PGE_2 (Prostaglandina E), supostamente promovendo a dessensibilização dos nociceptores periféricos. Esse mecanismo de dessensibilização, provavelmente envolve a ativação da via óxido-nítrico – GMPc (Guanosina Monofosfato Cíclico) no nociceptor. A ação analgésica de diversos agentes, tais como a morfina, a nitroglicerina, o diclofenaco, a nimesulida, o meloxicam e o cetorolaco também parecem depender da ativação endógena da via óxido-nítrico – GMPc para a dessensibilização do nociceptor (REIS; ROCHA, 2006).

Quando o nociceptor já se encontra previamente sensibilizado, os inibidores da cicloxigenase (AINES) ou da fosfolipase A_2 (corticoides) não são eficazes como na prevenção da hiperalgesia. Fármacos que deprimem diretamente a atividade nociceptora, conseguem diminuir o estado de hiperalgesia persistente, por meio do bloqueio da entrada de cálcio e da diminuição dos níveis de AMPc nos nociceptores. A droga padrão deste grupo é a dipirona, um analgésico e antipirético do grupo das pirazolonas (ANDRADE, 2006).

A ANVISA (BRASIL, 2001) realizou, nos dias 3 e 4 de julho de 2001, o "Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona", contando com a participação de renomados cientistas nacionais e estrangeiros, além de ouvintes representando diversas instituições, inclusive o Ministério Público. O objetivo do painel foi a promoção de amplo esclarecimento sobre os aspectos de segurança da dipirona, frequentemente questionados por diversos segmentos médico-científicos e representantes de setores envolvidos com a defesa do consumidor. Para os autores do Painel, a dipirona é um analgésico e antipirético do grupo das pirazolonas, já no mercado mundial há oitenta anos. É comercializado em mais de 100 países, entre eles, a Alemanha, a Itália, a França, a Holanda, a Finlândia, a Espanha, a Argentina, o México. É o analgésico-antipirético mais utilizado no Brasil. A sua história é, no entanto, pontilhada por ataques frontais ao seu perfil de segurança.

No Brasil, não há dúvidas sobre a eficácia da dipirona como analgésico e antitérmico. Até o momento, a dipirona vem sendo muito utilizada pela população sem que tenham sido relatados grandes riscos ou reações adversas, as quais justificassem não apenas a retirada do mercado como também a mudança do *status* de venda sem prescrição da dipirona. Assim, há um entendimento de que a mudança de regulamentação da dipirona, sem a devida comprovação de alta incidência de risco, incorreria em aspectos negativos para a população, que perderia uma boa opção de analgésico e antitérmico, cujo preço está entre os mais baratos do mercado.

Em estudo retrospectivo realizado no Brasil e publicado por Hamerschlak *et al.*, (1993) que revisaram 19.384 pacientes hematológicos, de setembro de 1981 à março de 1990, foram detectados apenas 5 casos de agranulocitose. Isto é, um caso de agranulocitose para cada 3.878 casos hematológicos, o que extrapolado para a população geral, daria uma incidência de 0,44 a 0,82 por milhão de habitantes/ano. Dadas as baixíssimas incidências de agranulocitose, o autor não pode estabelecer quaisquer correlação com possíveis agentes indutores.

The Latin Study – O Estudo Latin, publicaram em 2005, por meio de um grupo de pesquisadores liderados por Hamershlak *et al*. (2005), os resultados de um estudo multicêntrico no Brasil, com o objetivo de averiguar a incidência de anemia aplástica e agranulocitose em uma ampla população, pertencente às cinco regiões brasileiras, no período de 2002 a 2006. Os resultados desse estudo foram os seguintes: a incidência de agranulocitose foi estimada em 0,5 casos/milhão de habitantes/ano; já a incidência de anemia aplástica foi de 2,7 casos/milhão de habitantes/ano, ou seja, essas duas patologias são muito raras no Brasil.

O Estudo *Latin*, em 2008, representado por Hamerschlak *et al*. (2008) e sua equipe, publicou um estudo de caso-controle, prospectivo, multinacional, de 4 anos de duração, desenhado para identificar fatores de risco para agranulocitose e para estimar a taxa de incidência desta doença em alguns países da América Latina. Cada centro do estudo no Brasil, na Argentina e no México conduziu uma pesquisa ativa de pacientes com agranulocitose em clínicas de Hematologia e procurou por possíveis associações com o uso dos seguintes medicamentos: metimazol (droga anti-tireoidiana), dipirona (analgésico/antitérmico), diclofenaco (anti-inflamatório não esteroidal), ácido acetil-salicílico (como anti-agregante plaquetário), furosemida

(diurético), omeprazol (bloqueador de bomba de prótons), propranolol, nifedipina, hidroclorotiazida, atenolol e captopril (anti-hipertensivos). A taxa de incidência geral da agranulocitose na América Latina foi igual a 0,38 casos por milhão de habitantes/ano. Os autores explicaram que pacientes portadores de agranulocitose tomam medicamentos mais freqüentemente que os indivíduos controle (p = 0,01), principalmente metimazol.

No presente estudo, o risco atribuído à dipirona no Brasil foi ainda menor: 0,35 casos/milhão de habitantes/ano. Polimorfismos genéticos mais prevalentes em alguns grupos étnicos podem ser parcialmente responsáveis pela variação observada no risco de agranulocitose em diferentes áreas, porém o estudo não proporcionou informações diretas que corroboram esta hipótese. Um dos possíveis motivos da ausência destas informações deve-se à heterogeneidade da população brasileira. Para isso, seria necessário um estudo de DNA em cada paciente portador de agranulocitose. Outros fatores, como o padrão de uso das medicações, também podem contribuir às diferenças de incidência entre as diferentes regiões geográficas. Os pesquisadores concluíram que agranulocitose parece ser uma doença muito rara na América Latina. O número de casos identificados foi menor que o esperado durante o período de estudo e impediu a estimativa do risco associado a medicamentos individuais, exceção feita ao metimazol. Todavia, esta foi a maior série de casos de agranulocitose identificados na América Latina e informações sobre exposição a medicamentos foram obtidas prospectivamente. Os autores concluíram, portanto, que agranulocitose induzida por medicamentos não parece ser um dos principais problemas de saúde pública nas regiões estudadas.

2.6.4 Anestésico local

Trunllenque-Eriksson e Guisado-Moya (2011) tiveram por objetivo comparar a eficácia e segurança da bupivacaína 0,5% e da articaína 4% (ambas com epinefrina na concentração de 1:200.000) como anestésico local em cirurgias de terceiros molares inferiores em posição similar bilateralmente por meio de estudo cruzado. Com relação à eficácia, os sujeitos da pesquisa relataram menor dor pós-operatória nas 6 e 12 horas e curta duração da anestesia nos tecidos moles para o grupo da articaína, por isso a preferência dos pacientes recaiu sobre articaína (63,2%). A

longa duração da anestesia em tecidos moles proporcionada pela bupivacaína pode ser desagradável para os pacientes uma vez que pode causar dificuldades para alimentação, fala, e risco de trauma nos tecidos moles. A duração da residual analgesia (tempo dado pelo início do processo doloroso) entre os anestésicos não foi estatisticamente significante. Acerca da segurança não houve diferenças entre os anestésicos empregados.

Sierra-Rebolledo *et al*. (2007) compararam a eficácia anestésica da articaína a 4% e da lidocaína a 2% , ambas com epinefrina 1:100.000, em bloqueio do nervo alveolar inferior em exodontias de terceiros molares inferiores em posição simétrica. O estudo foi randomizado, duplo-cego, dos quais participaram 30 sujeitos. A escala visual analógica foi usada para mensurar a dor durante a cirurgia. Quanto à duração do efeito anestésico houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que foi maior para o grupo da articaína (220,8 min) e da lidocaína (168,20 min). Nas variáveis, tempo de latência (início do efeito anestésico), quantidade de solução anestésica utilizada e necessidade de re-anestesia foi evidenciado diferenças clínicas em favor da articaína. Os escores de dor mostraram similaridade entre os anestésicos durante o período trans-operatório. De acordo com os resultados obtidos autores concluíram que a articaína a 4% mostrou melhores características clínicas que a lidocaína a 2%, principalmente quanto ao tempo de latência e duração do efeito anestésico.

2.7 Efeitos adversos dos AINES

As vias intra-muscular e retal são as que mais apresentam efeitos colaterais no local da administração para AINES, tendo como uma reação local grave a fasceíte necrotizante, Pillans e Connor, em 1995, relataram 6 casos de reações locais após injeção IM de diclofenaco, sendo que 3 desenvolveram fasceíte necrotizante e 2 destes pacientes faleceram.

A via intravenosa está associada ao aumento do risco de sangramento pós-operatório para vários AINES. E ainda, as vias parenterais possuem o mesmo risco de toxicidade gastrointestinal quando comparado com a via oral. A única exceção está para o uso tópico, que não foi associado a nenhum efeito gastrointestinal

adverso, como observado nas demais vias. De acordo com os autores, Ong e Seymour (2008), a via oral deve ser sempre usada quando possível.

As associações entre o uso de Cetorolaco de trometamol e os sangramentos gastrointestinais (BRIAN *et al.*, 1996) e, também, no local da cirurgia são pequenas. No entanto, o risco associado com a droga é maior e clinicamente importante quando o cetorolaco é usado em doses maiores, em indivíduos mais velhos, e por mais de cinco dias. Melhorar as práticas de prescrição limitando a dose e a duração do uso de cetorolaco, especialmente nos idosos, reforça a sua relação risco-benefício.

Os anti-inflamatórios são fármacos associados a vários efeitos colaterais, dentre os mais comuns e menos complexos estão: náusea, vômito, diarreia, tontura e dor de cabeça, enquanto que os efeitos mais complicados são o sangramento prolongado após a cirurgia, a falência renal, efeitos cardiovasculares e outras alterações gastrointestinais (ONG *et al*., 2007).

O risco de complicações gastrointestinais está aumentada em alguns grupos de pacientes, e há a necessidade de prudente escolha do AINE a ser empregado em: pacientes acima de 65 anos de idade, pacientes com história prévia de úlcera péptica, pacientes tomando corticosteróides, anticoagulantes e aspirina. Uma recente meta-análise de 18 casos-controle e estudos de coorte (HERNANDEZ-DIAZ, RODRIGUEZ; 2000) identificaram que a idade avançada e presença de úlcera péptica prévia são fatores preditivos e absolutos de alto risco para complicações gastrointestinais em pacientes que fazem uso de AINES.

Além disso, deve ser considerado que muitos desses efeitos adversos estão diretamente relacionados com o tempo de dependência no qual o paciente ficará submetido ao AINE. O uso crônico de AINES deve ser também adicionado na lista dos fatores de risco para doenças gastrointestinais. O uso dos AINES esta recomendado para que não ultrapasse 3 dias em casos de febre, e que não exceda 10 dias quando for indicado para analgesia. Tradicionalmente, a utilização em curto prazo, de 5 a 10 dias, tem mostrado ser extremamente seguro e bem tolerado (HERSH *et al*., 2000).

Apesar dos efeitos gastrointestinais estarem diretamente atribuídos ao uso crônico dos AINES, há também evidências que o seu uso a curto prazo pode

também levar a essas complicações. Um estudo caso-controle (LEWIS *et al*., 2005) mostrou que o uso de altas doses dos AINES, por não mais do que 4 dias apresentou sérias complicações tóxicas ao trato digestivo. Somada a isso, o risco de sangramento gastrointestinal apresentou-se aumentado em 2 ou 3 vezes em pacientes que já eram usuários de aspirina, ibuprofeno e outros tradicionais AINES que são vendidos sem prescrição, sendo que esse risco revelou-se aumentado conforme a posologia em que as doses eram administradas.

O consumo de álcool também é considerado um fator de risco que dobra a possibilidade de um sangramento gastrointestinal, e isso deve ser levado em consideração nos estudos em que se observam os efeitos adversos dos AINES, para que não se atribua somente ao fármaco os riscos quando os pacientes possuem problemas com alcoolismo. Há um relato de caso de perfuração gastrointestinal, como resultado da administração de AINE em curto prazo em odontologia (ERVENS *et al*., 2004).

Segundo Ong e Seymour (2008), há várias estratégias para reduzir o risco de complicações gastrointestinais associado com o uso dos AINES. Primeiro, optar por um AINE tradicionalmente usado quando possível; segundo, usar a mínima dose efetiva por causa do risco de se criar uma dose-dependente e também porque eficácia do AINE é estabelecida por uma dose teto. Finalmente, em pacientes de alto risco, usar um anti-ulcerativo como droga coadjuvante ou optar por AINES que sejam seletivos para COX-2.

Baseado em dados disponíveis no *United States Food and Drug Administration,* o aumento do risco para doenças cardiovasculares tem sido associado a todos AINES, porém, há evidências clínicas de que o uso crônico dos AINES seletivos para COX-2 elevam o risco para o infarto do miocárdio, na dependência de vários fatores (ONG; SEYMOUR, 2008).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Comparar o efeito anti-inflamatório e analgésico da Dexametasona 8 mg e do Cetorolaco de trometamol 10 mg, utilizando-se dos princípios da analgesia preemptiva, em modelo de exodontia bilateral de terceiros molares inferiores retidos em pacientes jovens e adultos procedentes da Clínica de Cirurgia e Traumatologia I e II da Faculdade de Odontologia da UFMS, durante um período de 10 meses.

3.2 Objetivos específicos

a) Avaliar comparativamente, por meio de ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e cruzado, a eficácia da Dexametasona 8 mg (dose única) e do Cetorolaco de trometamol (por 2 dias).

b) Mensurar a percepção da dor no período de 24 horas (2, 6, 12 e 24 horas) pós-operatórias em ambos os tratamentos farmacológicos e compará-los.

c) Mensurar o edema e a limitação de abertura bucal no período de 24, 48, 72 horas e 7 dias pós-operatórios em ambos os tratamentos farmacológicos e compará-los.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Ensaio Clínico, Duplo-Cego, Cruzado, Pareado (controle de si mesmo) e de Tratamento Randomizado.

4.2 Seleção dos sujeitos da pesquisa

Foram selecionados 30 indivíduos, entre jovens e adultos, por meio de amostra não-probabilística por julgamento, com idade entre 18 a 26 anos, de ambos os gêneros, procedentes da Clínica de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial I e II da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), num período de 10 meses.

Como critérios de inclusão obtidos por meio da anamnese (Apêndice F), exame clínico e avaliação radiográfica, os sujeitos da pesquisa deveriam apresentar:

a) Boas condições gerais de saúde com classificação do risco cirúrgico ASA I *Association of Anestesiologic* (ASA), ou seja, apresentarem saúde normal, sem doença sistêmica, não pertencerem a extremos de idade e possuírem indicação apenas para cirurgia eletiva (MALAMED, 2005);
b) Idade mínima de 18 anos e máxima de 26 anos (HUPP *et al*., 2009);
c) Indicação cirúrgica para remoção bilateral dos terceiros molares inferiores (38 e 48) retidos, em posição similar (simétrica) bilateralmente, segundo a classificação de Pell e Gregori (1937) e Miller-Winter (1926) *apud* Freitas (2006, p. 170), e com pelo menos 1/3 da raiz formada, de acordo com a avaliação radiográfica.

Como critérios de exclusão relativos ao sítio cirúrgico (locais), destacaram-se:

a) Terceiros molares inferiores que não apresentassem posição anatômica simétrica bilateralmente;
b) Terceiros molares inferiores com quaisquer manifestações locais que

pudessem contra-indicar o procedimento cirúrgico, tais como: pericoronarite, cistos ou tumores odontogênicos associados ou não ao terceiro molar, trauma na região, e quaisquer sintomas e/ou sinais flogísticos de infecção no local.

Durante a anamnese, foram considerados como critérios de exclusão da pesquisa indivíduos que apresentassem doenças sistêmicas que comprometessem o resultado da cirurgia ou que contra-indicasse a administração dos fármacos administrados, dentre essas estavam:

a) Hipersensibilidade a anti-inflamatórios não-esteroidais e esteroidais;
b) História ou problema de ulceração péptica ou sangramento gastro-intestinal;
c) Colite ulcerativa inespecífica;
d) Suspeita ou confirmação de sangramento cérebro-vascular;
e) Diátese hemorrágica, incluindo distúrbios de coagulação ou hematológicos;
f) Infecções fúngicas locais ou sistêmicas;
g) Herpes simples ocular;
h) Abscessos ou outras infecções bacterianas sistêmicas;
i) Diverticulite;
j) Anastomoses intestinais recentes (cirurgias intestinais);
k) Insuficiência renal ou hepática;
l) Hipertensão arterial;
m) Diabetes *mellitus* ou *insipidus*;
n) Doenças do aparelho respiratório (por exemplo: asma brônquica);
o) Portadores de doenças auto-imune (por exemplo: lúpus eritematoso, artrite reumatóide);
p) Portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS);
q) Osteoporose (diminuição de cálcio nos ossos);
r) *Miastenia gravis* (doença auto-imune com intensa fraqueza muscular).
s) Doenças mentais ou do SNC (epilepsia, alcoólatras, usuários de drogas ilícitas)

Foram também excluídos da pesquisa os indivíduos que:

a) fizeram uso de qualquer droga ou medicamento nos últimos 15 dias anteriores ao procedimento cirúrgico, tais como: analgésicos, anti-inflamatórios, ansiolíticos, anticonvulsivantes e contraceptivos hormonais;
b) possuíam história de hipersensibilidade a dexametasona ou ao cetorolaco de trometamol;
c) possuíam intolerância à lactose ou outras substâncias e materiais que seriam utilizados nos procedimentos.
d) fossem mulheres que estivessem no período menstrual, gestacional ou em lactação na época das cirurgias.

4.2.1 Critérios éticos

Todos os sujeitos receberam as informações referentes a pesquisa, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), no qual foram explicados os objetivos e justificativas para a realização do estudo, os benefícios e os riscos aos quais foram expostos e os demais itens descritos nas Diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 196/96). Após a leitura do documento e esclarecimento das dúvidas dos sujeitos, aqueles que concordaram de livre e espontânea vontade em participar do estudo assinaram o termo, passando a serem considerados sujeitos da pesquisa. Foi garantido ao indivíduo participante da pesquisa o direito de se recusar ou abandonar o estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo, sendo informado ao mesmo as formas de contato com todos os pesquisadores envolvidos, bem como ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMS, ao qual o presente estudo foi aprovado e submetido, sob protocolo nº 1750/2010 (Anexo A).

Essa pesquisa não foi financiada por nenhum órgão governamental ou empresa privada. A farmácia de manipulação, na qual foram elaborados os medicamentos, gerou ônus apenas ao pesquisador responsável, bem como todos os materiais e instrumentais para realização dos procedimentos cirúrgicos realizados.

4.3 Procedimentos de pesquisa

4.3.1 Tratamentos farmacológicos

Os sujeitos da pesquisa receberam dois tratamentos farmacológicos distintos por via oral delineados da seguinte maneira:

Tratamento 1 (Grupo Cetorolaco) - O paciente foi submetido a exodontia do terceiro molar de um dos lados (direito ou esquerdo), escolhido aleatoriamente, recebeu 1 cápsula de cetorolaco de trometamol 10 mg (Farmácia de Manipulação Vitale®- Brasil), por via oral, 1 hora antes do procedimento cirúrgico e cápsulas de cetorolaco de trometamol 10 mg (Farmácia de Manipulação Vitale®- Brasil) que foram iniciadas 8 horas após a tomada do primeiro medicamento e repetidas de 8 em 8 horas por 2 dias.

Houve um intervalo mínimo de 21 dias entre um tratamento e o subsequente, para que o processo cicatricial inicial do lado operado não inteferisse no outro lado.

Tratamento 2 (Grupo Dexametasona) - O mesmo paciente foi submetido a outra exodontia de terceiro molar, do lado oposto ao operado anteriormente, e recebeu dexametasona 8 mg (Farmácia de Manipulação Vitale®- Brasil), por via oral, 1 hora antes do início da intervenção cirúrgica e cápsulas placebo (Farmácia de Manipulação Vitale®- Brasil) (lactose 20 mg) que foram iniciadas 8 horas após a tomada da cápsula dexametasona e repetidas de 8 em 8 horas por 2 dias.

A escolha pelo lado direito ou esquerdo (dentes 38 ou 48), a ser inicialmente operado, foi aleatória, e o cirurgião não estava ciente em nenhum momento de qual fármaco foi administrado para o lado escolhido, e nem tão pouco o paciente. Isso foi feito para fidelizar o estudo como duplo-cego, com uma equipe de apoio composta por 2 auxiliares que se responsabilizaram pelas sequências do tratamento, já previamente sorteados e escolhidos, portanto, os auxiliares da pesquisa tiveram o exímio controle da medicação (tratamento 1 ou 2), para os lados operados, como mostra o exemplo do Apêndice D.

Todas as medicações foram idênticas na aparência para manter a fidelidade do estudo duplo-cego e foram feitas por um único laboratório farmacêutico de manipulação (Vitale® - Brasil). As medicações também foram pré-identificadas por

códigos, que foram controlados pelos auxiliares da pesquisa, de tal maneira que o cirurgião e paciente não sabiam de seu conteúdo.

Os sujeitos da pesquisa tiveram a sua disposição e levaram consigo 10 comprimidos de Dipirona sódica 500 mg (Genérico, Balm Labor® - Brasil), medicação genérica pela ANVISA (2009), sendo orientados a tomar 1 comprimido do medicamento, quando houvesse dor, respeitando um intervalo mínimo de 6 horas entre as tomadas do analgésico, devendo anotar o dia e o horário em que consumiram o medicamento em questionário apropriado (Apêndice C). A orientação para a tomada da dipirona, se necessário, em um intervalo de 6 em 6 horas foi para que a interferência de seu efeito analgésico fosse mínimo sobre os tratamentos empregados. Em hipótese alguma os sujeitos da pesquisa deveriam fazer uso de outro tipo de analgésico.

Figura 1 - Cápsulas dos medicamentos utilizados nos tratamentos.

Figura 2 – Comprimidos de dipirona sódica para analgesia de escape.

4.3.2 Desenho esquemático

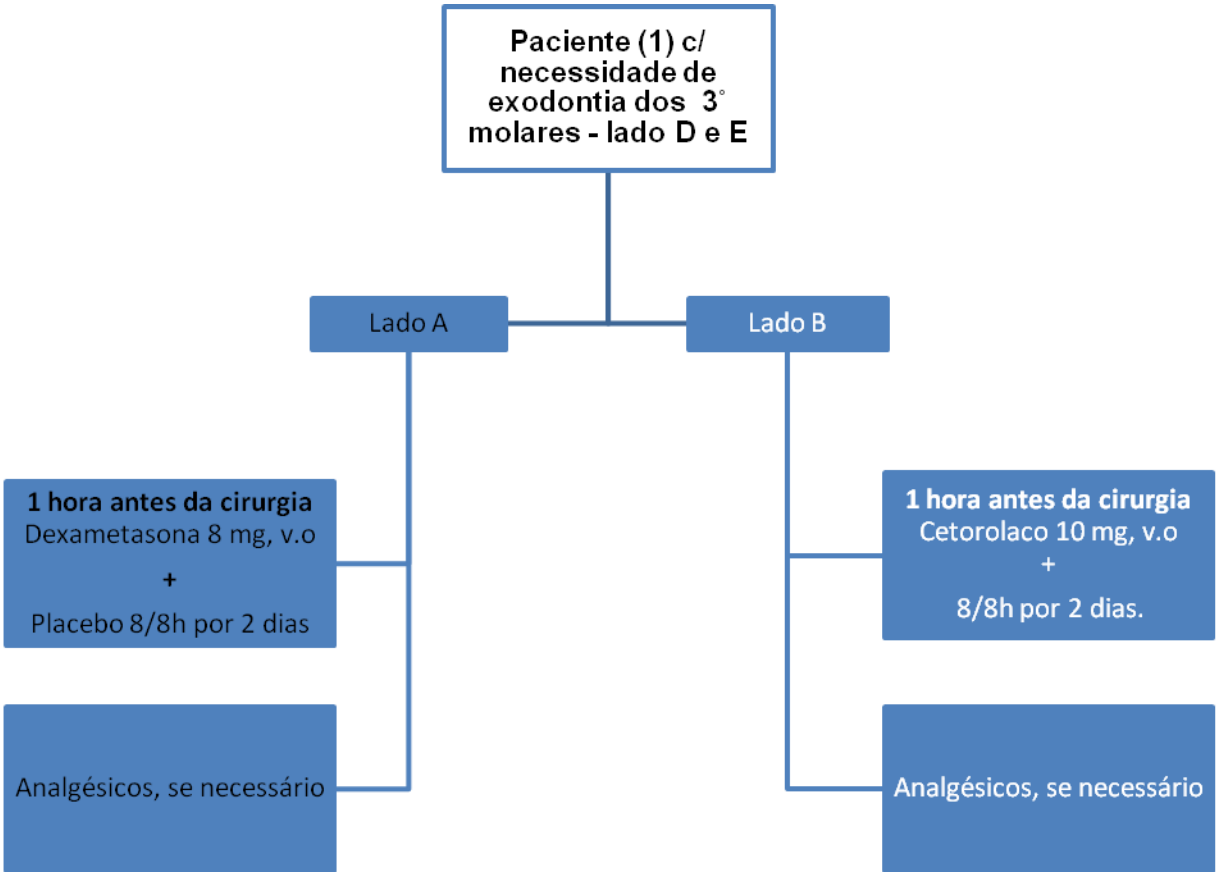


Figura 3 - Desenho esquemático das posologias empregadas nos tratamentos.

4.3.3 Procedimentos cirúrgicos

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados em duas sessões distintas no período da manhã, pelo mesmo operador (o pesquisador responsável), com um intervalo mínimo de 21 dias entre uma cirurgia e a outra.

Todos os sujeitos da pesquisa foram submetidos à antissepsia intra-bucal com solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,12% (Farmácia de Manipulação Vitale®- Brasil), por meio de bochecho vigoroso de 15 mL da solução por 1 minuto, e antissepsia extra-oral com solução alcoólica de clorexidina a 0,5% (Farmácia de Manipulação Vitale®- Brasil).

Foi realizada inicialmente uma anestesia tópica com Lidocaína a 10% (Xylocaína Spray 10%®, Astra Zeneca - Brasil). A técnica anestésica empregada foi o bloqueio troncular do nervo alveolar inferior bucal e lingual, utilizando uma seringa tipo carpule com refluxo (Duflex® - Brasil), com agulha gengival longa 27G (gauges) (Unoject®, DFL – Brasil), por meio da aplicação de Articaína 4% com epinefrina 1:100.000 (Articaine®, DFL – Brasil), com um volume máximo de até 4,5 ml, equivalente ao contido em dois tubetes e meio.

Foi realizada uma incisão mucoperiostal linear, com lâmina de bisturi número 15C (Med Blade® - Brasil), na região distal do 2˚ molar inferior associada a uma incisão relaxante vestibular na região mesial do 2˚ molar, do tipo incisão de Avellanal (SAAD-NETO *et al*., 2000) ou retalho em L (HUPP *et al*., 2009). Na sequência, foi realizado o descolamento mucoperiosteal, com destaca-periósteo do tipo Freer (Quinelato ®- Brasil). Foi utilizado o afastador de Minessota (Quinelato ® - Brasil) para exposição do campo operatório. A ostectomia e a odontossecção foram realizadas quando necessário, por meio de fresa carbide tronco-cônica denteada n° 702 (Jet Carbide® - Brasil) montada em caneta de Alta Rotação Magno 604 (Kavo® – Brasil), somada a irrigação assistida e simultânea com soro fisiológico de NaCl 0,9% estéril (Sanobiol® - Brasil). A remoção dental foi concluída com extratores curvos e retos do tipo Seldin (n° 2, 1R ou 1L) (Quinelato ® - Brasil) e, em seguida, foi feita uma inspeção cuidadosa para remoção do folículo pericoronário que foi realizada com cureta de Lucas e com pinça Kelly curva (Quinelato ® - Brasil).

As bordas ósseas foram limadas para remoção das espículas ósseas com lima para osso (Quinelato ® - Brasil) e, em seguida, foi feita a irrigação abundante

com soro fisiológico NaCl 0,9% estéril (Sanobiol® - Brasil). Após o preenchimento da loja cirúrgica por sangue, foram realizadas suturas interrompidas com fio de seda trançada 4.0 (Ethicon®, Johnson & Johnson - Brasil). O tempo de cirurgia foi considerado entre a incisão e a sutura e o mesmo foi medido. Todos os dados referentes à cirurgia foram anotados em fichas individuais (Apêndice B).

As intervenções cirúrgicas foram sempre realizadas no período matutino (entre 8 e 10 horas), em ambiente climatizado, nas dependências da clínica de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia da UFMS. Todos os sujeitos da pesquisa receberam orientações pós–operatórias conforme consta no Apêndice E.

4.4 Procedimentos pós-operatórios

Após o término do ato cirúrgico, os pacientes receberam a orientação para se alimentarem através de uma dieta líquida, pastosa, hiperprotéica e fria, nas primeiras 48 horas pós-operatórias, além de outros cuidados de ordem geral, como não realizar esforço físico, exposição ao sol e não fazer uso de qualquer tipo de bochecho nas primeiras 24 horas (Apêndice E). O paciente que desenvolveu qualquer complicação pós-operatória, como hemorragias, alveolite seca ou purulenta, foi tratado e consequentemente excluído da pesquisa.

A cada 24 horas após a cirurgia, uma nova consulta foi agendada, nas 24 h (1 dia), 48 h (2 dias), 72 h (3 dias) e por último após 168 h (7dias), para observar e submeter os sujeitos da pesquisa ao método de avaliação do edema e limitação da abertura bucal. Após 24 horas (1 dia) da cirurgia foi entregue aos voluntários da pesquisa um frasco com 180 ml de digluconato de clorexidina a 0,12% para que os mesmos fizessem bochechos de 15 ml a cada 12 horas por 6 dias. Após 7 dias (168 horas) de pós-operatório, a sutura foi removida.

4.4.2 Método de avaliação da dor - Escala visual de 11 pontos em caixa

Para avaliação da presença e intensidade da dor pós-operatória foi empregada uma escala visual de onze pontos em caixa *Box Scale - 11* (BS-11)

(JENSEN *et al.,* 1986; MARTINELI *et al*., 2001; BRUNETTO; RANALI, 2003). A BS-11 é uma linha com onze caixas idênticas cujos quadrados extremos representam os limites da dor, de ausente a severa, na qual os sujeitos da pesquisa foram orientados a anotar a presença e o grau de dor manifestada durante as 24 horas após a cirurgia. Foi empregada uma ficha, com o código do sujeito da pesquisa e o tratamento que foi utilizado junto com a referida escala (Apêndice C).

Os pacientes foram instruídos a assinalar, com um "X", em uma das caixas da escala visual de 11 pontos em caixa (BS-11) (Figura 4) na opção que melhor representava a intensidade da dor que estavam sentindo naquele momento previamente determinado. A escala constituída de 11 caixas determinava que a extremidade do lado esquerdo (0) fosse anotada a expressão "nenhuma dor" e na extremidade oposta (10), o termo "pior dor possível", esses termos foram adaptados à BS-11 para melhor entendimento do paciente.

Horário: _____:_____ 2 HORAS

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma Dor	Pouca dor			Dor moderada			Dor Grande		Dor insuportável	

Figura 4 - Escala visual de 11 pontos em caixa, adaptada (Apêndice C).

A escala visual de 11 pontos em caixa foi aplicada aos sujeitos da pesquisa nas 2, 6, 12 e 24 horas pós-operatórias consecutivas. Os pacientes receberam 10 comprimidos de dipirona sódica 500 mg (analgesia de escape), sendo orientados a tomar 1 comprimido do medicamento, se sentissem necessidade do alívio da dor por sua intensidade, respeitando um intervalo mínimo de 6 horas entre as doses. Após a tomada de cada comprimido analgésico de escape, os voluntários tiveram que anotar o dia e os horários em que consumiram o comprimido analgésico.

O protocolo de avaliação da dor foi fornecido aos pacientes ao final de cada intervenção cirúrgica contendo as escalas, para que os mesmos assinalem os episódios de dor e o consumo de analgésicos, se fosse necessário (Apêndice C).

4.4.2 Método de avaliação do edema pós-operatório

No pré-operatório foi avaliado o contorno facial do paciente por meio da técnica descrita por Markovick e Todorovic (2007). Essa técnica (Figura 5) consiste na medida da distância entre a ponta do queixo, correspondente a linha média mandibular interincisiva (entre os elementos dentários 41 e 31) até o bordo inferior do lobo auricular, em centímetros, por meio da utilização de uma fita métrica.

Estas medidas foram anotadas em fichas individuais antes da cirurgia (pré-operatório) e com 24, 48, 72 e 168 horas pós-operatórias (7 dias) (Apêndice B), como mostra na figura abaixo:

Figura 5 - Método de medida do edema facial segundo Markovick e Todorovic (2007) (MARKOVIC;TODOROVIC, 2007).

Para calibração da mensuração, todas as medidas foram repetidas pelo mesmo operador 3 vezes, para avalizar a confiabilidade do método (SILVEIRA, 2006), em máxima intercuspidação, e com os lábios em repouso.

A fim de garantir a precisão das medidas e para que os pontos de marcação permanecessem até os 7 dias pós-operatórios, foram realizadas pequenas marcas com tinta (Henafix® - Brasil) do tipo “henna” (LACERDA, 2009), a qual permaneceu por aproximadamente 10 dias, nos pontos já descritos anteriormente (bordo inferior do lobo auricular e linha média interincisiva na ponta do queixo).

Figura 6 - (a) Pré-marcação dos pontos de referência com caneta tinteiro, (b) método de medida do edema facial realizado no estudo, (c) produto tipo henna usado para marcar os pontos de referência.

4.4.3 Avaliação da limitação da abertura bucal

Para avaliação da limitação da abertura bucal foi considerada a abertura bucal máxima pré-operatória e também nas 24, 48, 72 e 168 horas (7 dias) pós-operatórias, medida em milímetros por meio de paquímetro digital (Mitutoyo®-Japão), entre a borda incisal dos incisivos centrais superiores e dos incisivos centrais inferiores do lado direito (abertura interincisal). Foi considerada a abertura bucal máxima do pré-operatório e a diferença de cada abertura bucal máxima nos períodos pós-operatórios como a interpretação clínica da limitação da abertura bucal. A abertura bucal após 7 dias foi medida após a remoção da sutura (Apêndice B).

Figura 7– (a) e (b) Procedimento para medida da abertura bucal sendo feita com paquímetro.

4.4.4 Avaliação da incidência de efeitos colaterais das medicações empregadas

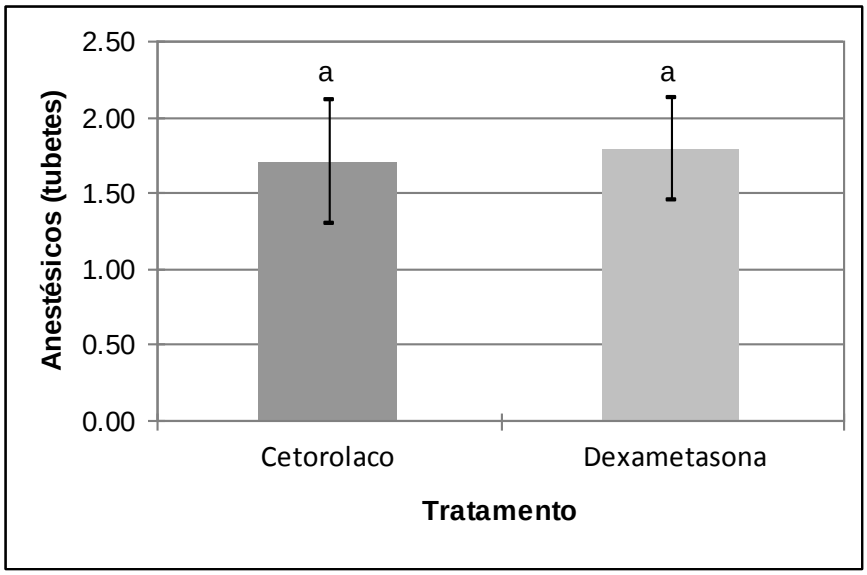
Na mesma ficha de avaliação do edema (Apêndice B), foi questionada, pelos auxiliares da pesquisa ao paciente, a ocorrência ou não de efeitos colaterais relacionados aos fármacos empregados. Verificou-se se havia a presença de tontura, naúsea, vômito, dor estomacal ou outros desconfortos gastrointestinais, e ainda, se houve outro efeito adverso após 72 horas (3 dias) da cirurgia.

4.5 Tratamento estatístico dos dados

Os valores obtidos durante o estudo foram comparados através do teste *t* ou de Wilcoxon *(Wilcoxon Signed Rank test)* e teste de ANOVA ou de Friedman, ambos para amostras pareadas, na dependência da distribuição dos valores. Para comparação de proporções foram utilizados os testes Qui-quadrado corrigido por Yates ou Exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de 5%. Foi utilizado o programa estatístico Bio Estat® versão 5.0.

5 RESULTADOS

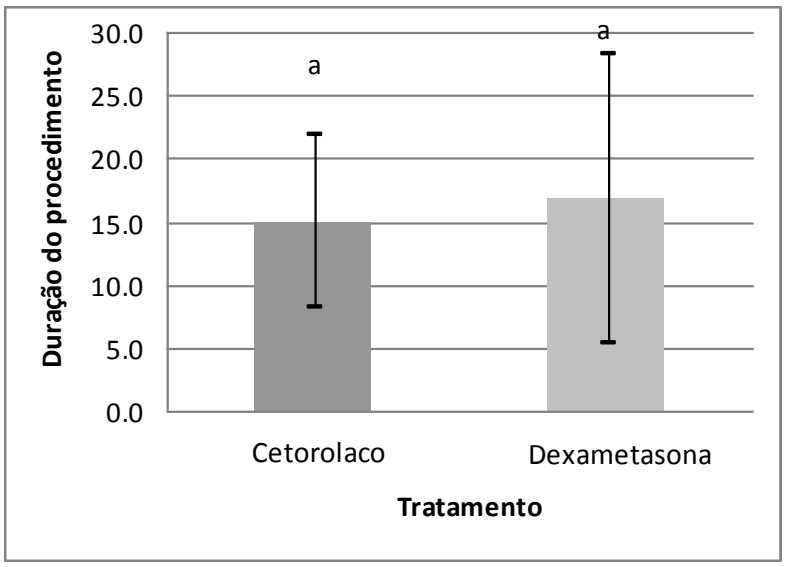
Com relação ao número de tubetes de anestésico, a Figura 8 mostra que a média do número de tubetes utilizados em função dos grupos em estudo, não apresentou diferenças estatisticamente significativas (teste t pareado, p>0,05) entre os grupos.



Nota: letras iguais indicam que não há diferença estatisticamente significativa (Wilcoxon p=0,352).

Figura 8 – Média e desvio padrão do número de tubetes de anestésico segundo os grupos: cetorolaco e dexametasona.

Quanto à média de duração do procedimento cirúrgico (em minutos), a Figura 9 mostra que o procedimento anestésico e cirúrgico não diferiu entre os grupos e, provavelmente não interferiu com os resultados observados. Sendo o grupo do cetorolaco com 15,0 (±6,88) minutos e da dexametasona com 16,8 (±11,45) minutos.



Nota: letras iguais indicam que não há diferença estatisticamente significativa (Wilcoxon p=0,737).

Figura 9 – Média e desvio padrão da duração do procedimento cirúrgico (em minutos) segundo os grupos: cetorolaco e dexametasona.

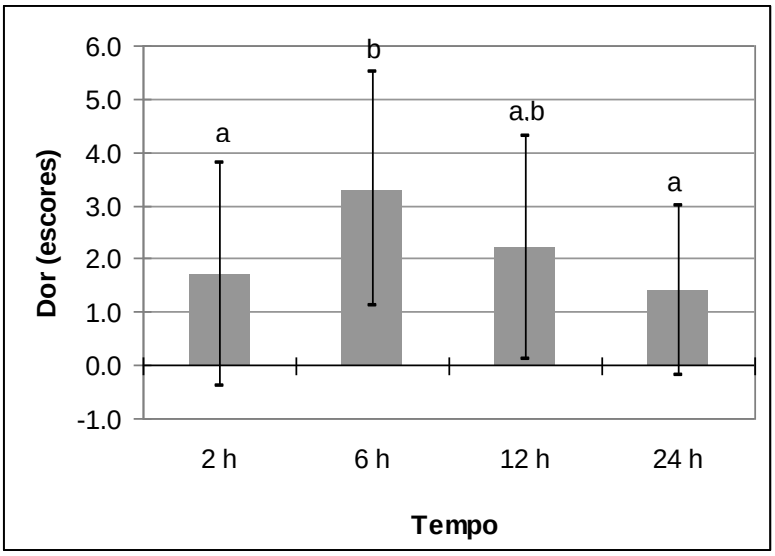
Tabela 5.1 – Médias e desvio padrão dos escores de intensidade de dor, segundo os grupos: cetorolaco e dexametasona.

Dor (escores)	Cetorolaco	Dexametasona	p Wilcoxon
2 horas	1,7 ± 2,1	1,5 ± 1,9	0,433 C = D
6 horas	3,3 ± 2,2	3,4 ± 1,9	0,751 C = D
12 horas	2,2 ± 2,1	2,1 ± 1,6	0,896 C = D
24 horas	1,4 ± 1,6	1,3 ± 1,2	0,865 C = D
p Friedman	<0,001 2h ≠ 6h 6h ≠ 24h	<0,001 2h ≠ 6h 6h e 12h ≠ 24h	-

A Tabela 5.1 mostra as médias e o desvio padrão dos escores de intensidade da dor, para ambos grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre eles, porém, dentro dos grupos houve diferença, tanto o grupo do cetorolaco quanto o da dexametasona, respectivamente, apresentaram diferença entre os escores de 2 horas (1,7 ± 2,1) (1,5 ± 1,9) e 6 horas (3,3 ± 2,2) (3,4 ± 1,9) e entre os escores de 6 horas e 24 horas (1,4 ± 1,6) (1,3 ± 1,2).

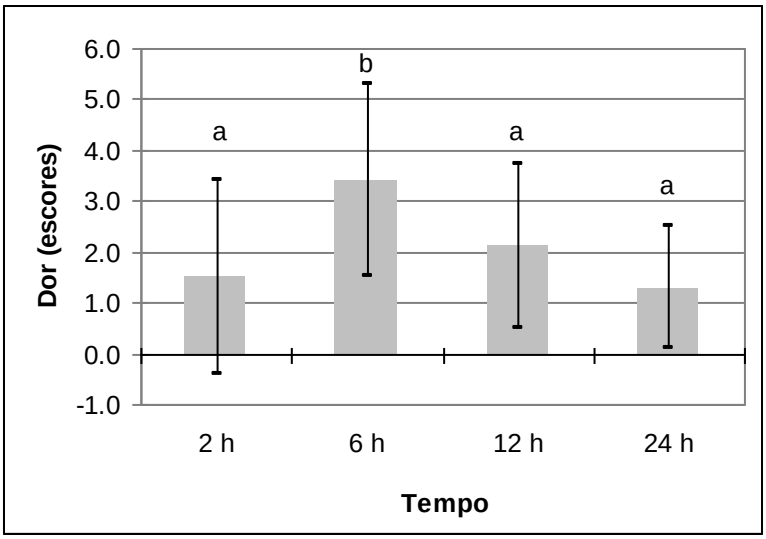
As Figuras 10 e 11 mostram, respectivamente, a intensidade da dor no grupo do cetorolaco e da dexametasona em função do tempo. Pode-se notar que para ambos os grupos, a média do maior escore de dor apresentado foi após 6 horas do

procedimento cirúrgico, estando o escore entre 3 e 4 da Escala visual em caixa de 11 pontos (BS-11), que nos indicou dor moderada (BS-11, adaptada).



Nota: letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa (Wilcoxon p<0,001).

Figura 10 – Média e desvio padrão dos escores de intensidade de dor no grupo cetorolaco.

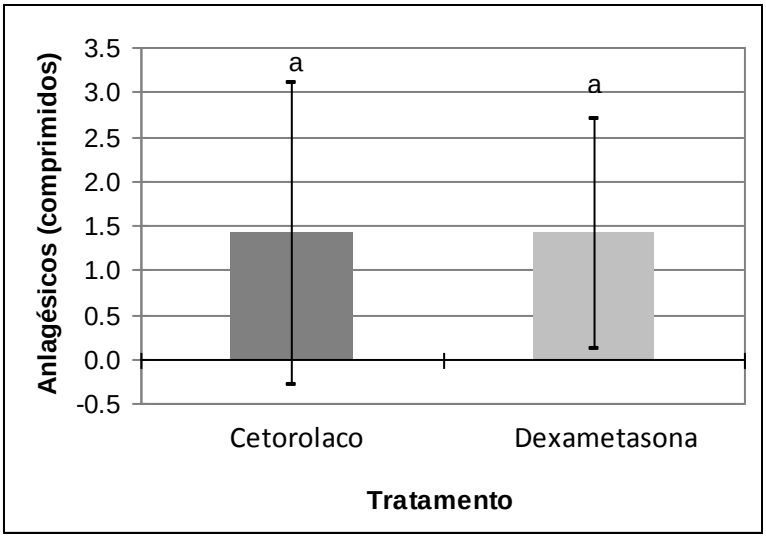


Nota: letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa (Wilcoxon p<0,001).

Figura 11 – Média e desvio padrão dos escores de intensidade de dor no grupo dexametasona.

Para analgesia de escape, o número de analgésicos tomados quando a dor não era mitigada com uso da medicação administrada nos grupos, a análise (teste

de Wilcoxon) da média da quantidade de analgésicos ingeridos no período pós-operatório (Figura 12) revelou que tanto os indivíduos que foram submetidos ao tratamento com dexametasona quanto ao tratamento com cetorolaco tiveram a mesma média da quantidade de analgésicos ingeridos, sendo 1,4 comprimidos para ambos os grupos.



Nota: letras iguais indicam que não há diferença estatisticamente significativa (Wilcoxon p=0,917).

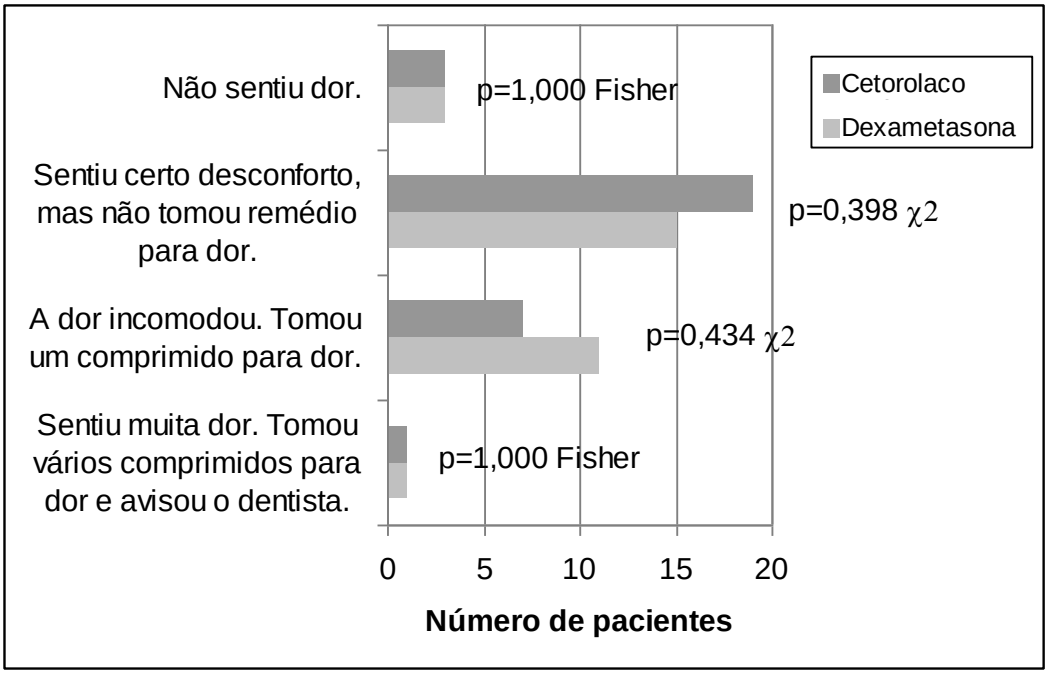
Figura 12 – Média e desvio padrão da quantidade de analgésicos pós-operatórios segundo os grupos cetorolaco e dexametasona.

Na tabela 5.2 e Figura 13 pode-se observar o relato e conduta dos sujeitos da pesquisa logo após o término do efeito da anestesia, e apenas 23,3% dos indivíduos do grupo do cetorolaco fizeram uso da medicação de escape para analgesia e 36,7% para grupo da dexametasona, e ainda, a maioria dos sujeitos que fizeram uso do cetorolaco sentiu certo desconforto, mas não tomaram remédio para dor (63,4%) e a metade dos indivíduos do grupo da dexametasona tiveram também a mesma conduta, esses valores não foram estatisticamente significativos entre os grupos (teste Qui-quadrado corrigido por Yates). Ainda segundo a Tabela 2, vale salientar que nenhum sujeito da pesquisa classificou o tratamento como ruim para ambos os grupos, quando lhes foi perguntado sobre o que acharam do tratamento empregado.

Tabela 5.2 – Número e porcentagem de indivíduos segundo a opinião sobre o tratamento, a dor depois do término do efeito da anestesia e os grupos cetorolaco e dexametasona.

Variáveis	Cetorolaco		Dexametasona		p
	Nº.	%	Nº.	%	
Tratamento					
Ótimo	13	46,4	15	53,6	(1) 0,795 C = D
Bom	14	51,9	13	48,1	(1) 1,000 C = D
Razoável	3	10,0	2	6,6	(2) 1,000 C = D
Depois de terminado o efeito da anestesia					
a. Não sentiu dor.	3	10,0	3	10,0	(2) 1,000 C = D
b. Sentiu certo desconforto, mas não tomou remédio para dor.	19	63,4	15	50,0	(1) 0,434 C = D
c. A dor incomodou. Tomou um comprimido para dor.	7	23,3	11	36,7	(1) 0,398 C = D
d. Sentiu muita dor. Tomou vários comprimidos para dor e avisou o dentista.	1	3,3	1	3,3	(2) 1,000 C = D

(1) Qui-quadrado corrigido por Yates.
(2) Teste Exato de Fisher.



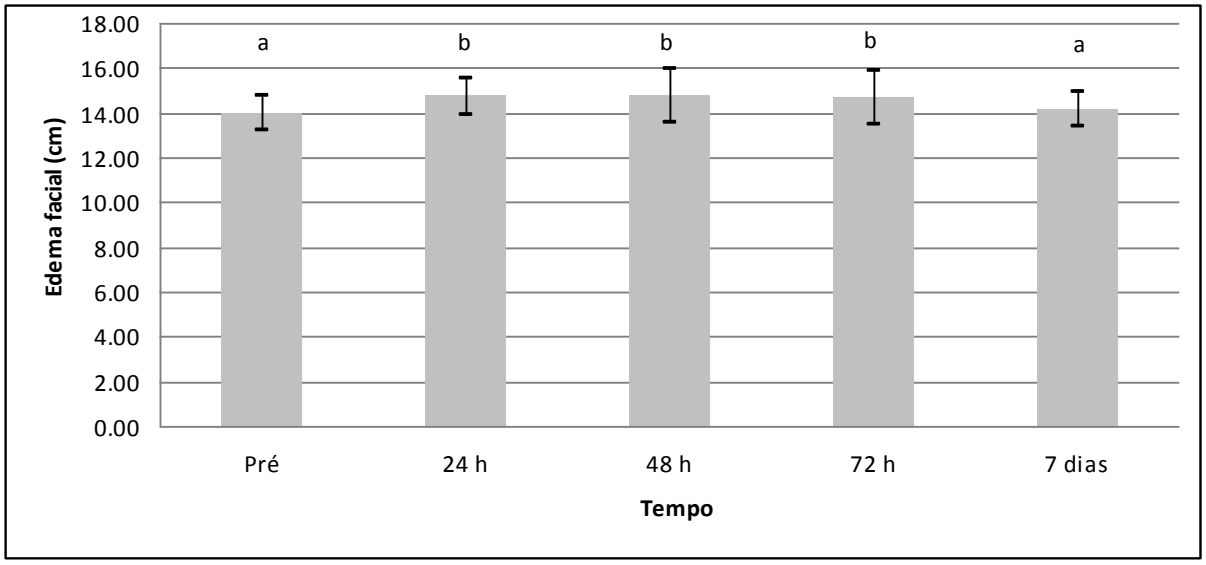
Nota: se p≤0,05, a diferença é estatisticamente significativa. χ^2 =Teste Qui-Quadrado corrigido por Yates. Fisher = Teste Exato de Fisher.

Figura 13 – Número e porcentagem de indivíduos segundo o julgamento sobre a dor depois do término do efeito da anestesia e os grupos: cetorolaco e dexametasona.

Tabela 5.3 – Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória, do edema facial, em centímetros, segundo os grupos cetorolaco de trometamol e dexametasona.

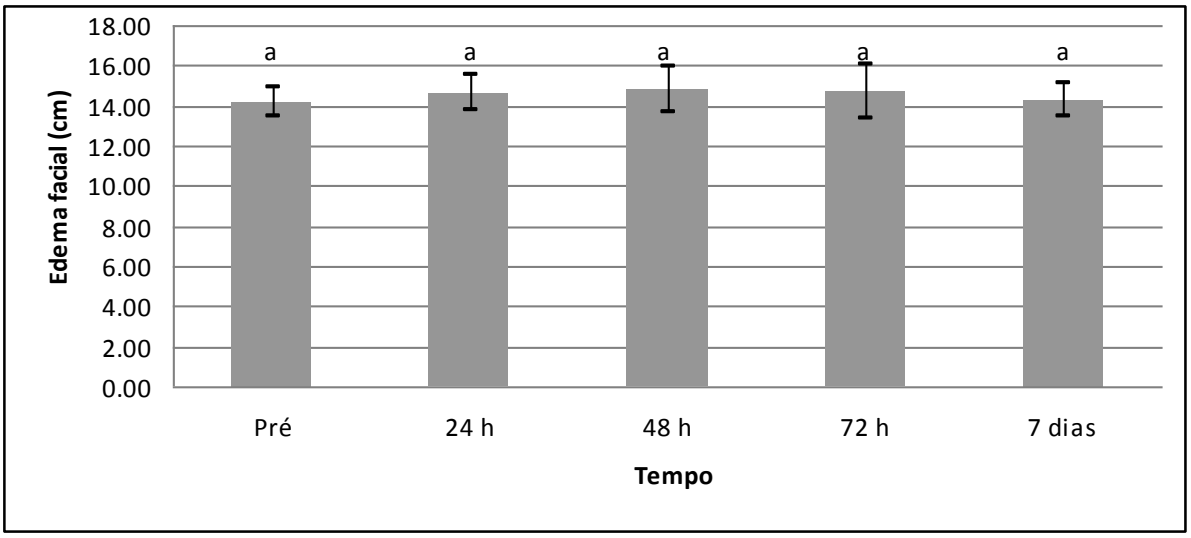
Edema facial	**Cetorolaco**	**Dexametasona**	***p* Teste *t* pareado**
Pré-operatória	14,19 ± 0,74	13,99 ± 0,78	0,081 C = D
24 horas	14,61 ± 0,86	14,73 ± 0,82	0,424 C = D
48 horas	14,80 ± 1,11	14,75 ± 1,19	0,734 C = D
72 horas	14,71 ± 1,37	14,66 ± 1,21	0,791 C = D
7 dias	14,30 ± 0,82	14,13 ± 0,77	0,174 C = D
***p* ANOVA**	0,085	0,003	
	iguais	Pré ≠ 24h, 48h e 72h 24h, 48h e 72h ≠ 7d	-

Para variável edema facial, conforme a Tabela 5.3 e Figura 14, foi averiguado que o grupo da dexametasona, entre os seus períodos, mostrou valores pré-operatórios da média que diferiram de forma significativa das 24, 48 e 72 horas pós-operatórias, e os valores de 7 dias de pós-operatório apresentaram-se também diferente das demais horas, todavia, pode-se também observar que após 7 dias os valores do edema facial possuiu valores semelhantes ao pré-operatório, mostrando a contribuição da dexametasona no controle do edema. Porém, para o grupo do cetorolaco (Figura 15), não foi constatado diferença estatisticamente significativa entre os seus períodos, apresentando o considerável desempenho do cetorolaco no controle do edema. Contudo, conforme a Tabela 5.3, não foi observado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos cetorolaco e dexametasona (Teste t pareado, t>0,05).



Nota: letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa (ANOVA p=0,003).

Figura 14 – Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória, do edema facial, em centímetros, no grupo dexametasona.



Nota: letras iguais indicam que não há diferença estatisticamente significativa (ANOVA p=0,085).

Figura 15 – Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória, do edema facial, em centímetros, no grupo cetorolaco de trometamol.

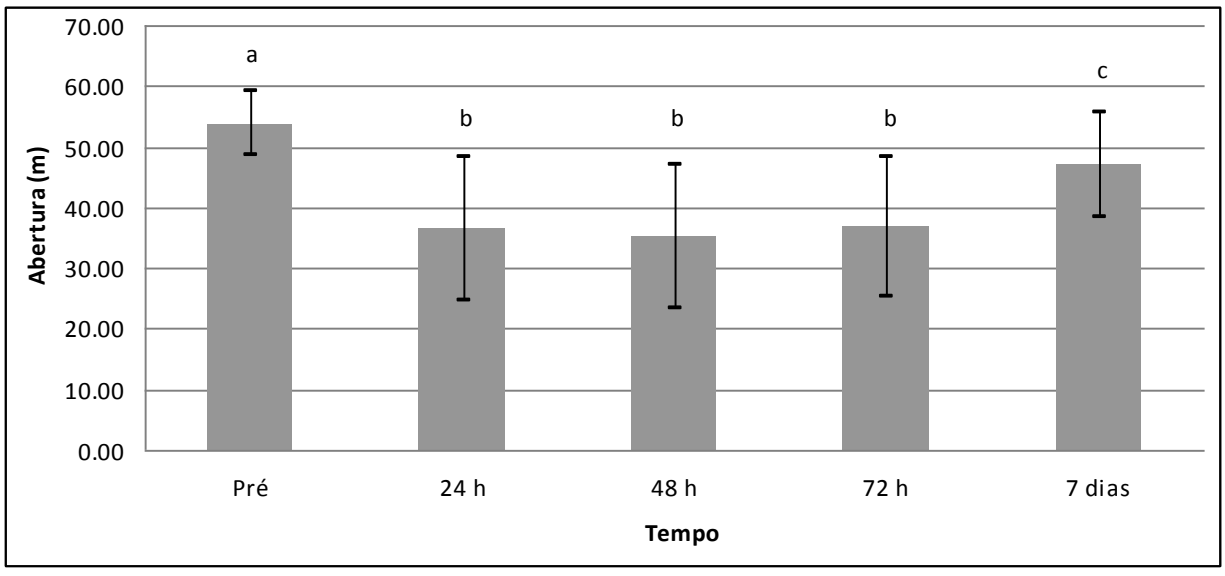
Em consoante a média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória da abertura bucal máxima, a Tabela 5.4 mostra que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos cetorolaco e dexametasona após 24 horas e 7 dias de pós-operatório quando os grupos foram comparados, sendo que a abertura bucal foi maior para o grupo da dexametasona nesses períodos, ou seja a

dexametasona apresentou menor limitação de abertura bucal que o grupo cetorolaco para esses períodos.

Tabela 5.4 – Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória da abertura bucal máxima, em milímetros, segundo os grupos: cetorolaco de trometamol e dexametasona.

Abertura	**Cetorolaco**	**Dexametasona**	***p* Teste *t* pareado**
Pré-operatória	53,85 ± 5,40	54,25 ± 6,02	0,662 C = D
24 horas	36,32 ± 11,85	39,36 ± 11,59	**0,034 C ≠ D**
48 horas	35,09 ± 11,87	38,09 ± 11,86	0,188 C = D
72 horas	36,79 ± 11,56	40,24 ± 10,28	0,179 C = D
7 dias	47,02 ± 8,65	50,19 ± 8,92	**0,044 C ≠ D**
***p* ANOVA**	<0,001 Pré ≠ demais 24h, 48h e 72h ≠ 7d	<0,001 Pré ≠ 24h, 48h e 72h 24h, 48h e 72h ≠ 7d	-

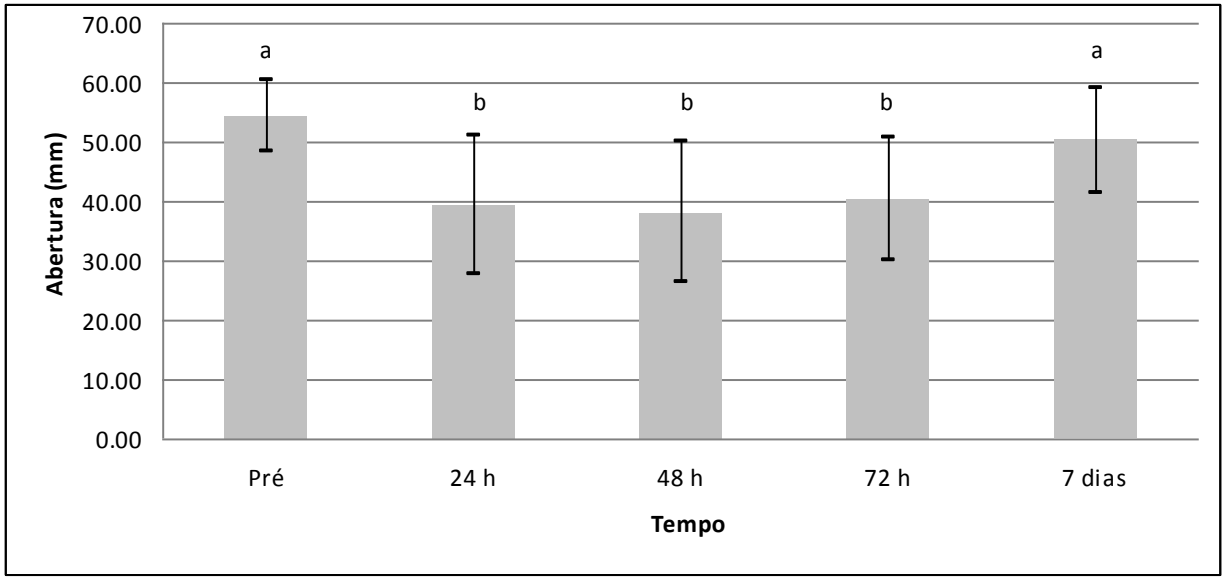
Quanto à abertura bucal máxima, para o grupo cetorolaco de trometamol (Figura 16), a média pré-operatória foi diferente e estatisticamente significativa quando comparada com as demais horas 24, 48, 72 horas, e o mesmo ocorreu com a média da medida de 7 dias com relação as demais horas, mostrando-nos que com 7 dias a média da abertura bucal, apesar de próxima, não estava totalmente reestabelecida com os valores obtidos da média do período pré-operatório.



Nota: letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa (ANOVA p<0,001).

Figura 16 – Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória da abertura bucal máxima, em milímetros, no grupo cetorolaco de trometamol.

Porém, para o grupo da dexametasona (Figura 17) os valores da média pré-operatória apesar de apresentarem uma diferença estatisticamente significativa com relação das demais horas (24, 48 e 72 horas) com 7 dias de pós-operatório os valores da média não diferiram da medida pré-operatória, conforme pode ser verificado na Figura 17, mostrando-nos que com 7 dias a dexametasona apresentou-nos um melhor desempenho no reestabelecimento da abertura bucal, com uma menor limitação de abertura de boca.



Nota: letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa (ANOVA p<0,001).

Figura 17 – Média e desvio padrão dos valores da medida pré e pós-operatória da abertura bucal máxima, em milímetros, no grupo dexametasona.

6 DISCUSSÃO

O modelo de estudo que emprega as exodontias de terceiros molares, na avaliação dos efeitos anti-inflamatórios dos fármacos, é um dos primeiros métodos usados para a indicação de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios usados nos períodos pós-operatórios. Além disso, com a obrigatoriedade da seleção de uma população saudável, esse método proporciona um procedimento cirúrgico relativamente uniforme, limitado a uma área do organismo, que permite pela metodologia disposta confiabilidade nos resultados (NEUPERT *et al*., 1992; OLMEDO *et al*., 2001; LAUREANO-FILHO *et al.,* 2008; KACZMARZYK *et al.,* 2010).

Nesse modelo de estudo, o paciente é controle de si próprio e apresenta os terceiros molares inferiores retidos com grau de inclusão similar, as alterações decorrentes da variabilidade individual são minimizadas, tornando o modelo apropriado para estudos sobre inflamação (ONG *et al*., 2004; LAUREANO-FILHO *et al.,* 2008; KANG *et al*., 2010; SOTTO-MAIOR *et al.,* 2011).

Dentre os vários fatores que influenciam a inflamação pós–operatória em exodontias de terceiros molares, estão a idade, o gênero, a história médica, o uso de contraceptivos orais, a presença de pericoronarites, a má-higiene oral, a técnica cirúrgica, a experiência do cirurgião, a qualidade e a quantidade do anestésico (BUI *et al.,* 2003; BOULOX *et al*., 2007). Nesse estudo, esses fatores foram controlados, pois a amostra foi homogênea e o estudo foi pareado. A anamnese direcionada e a condição sistêmica similar entre os sujeitos, bem como o uso de fármacos durante o período da pesquisa foram adequadamente conduzidos.

No presente estudo, como o estudo foi pareado e cruzado, não importou as diferenças entre os gêneros e idade, uma vez que nesse tipo de estudo essas variáveis são controladas. Como critério de inclusão, os sujeitos deveriam estar dentro da faixa etária indicada para exodontias de terceiros molares (KUGELBERG *et al*., 1991; HUPP *et al*., 2009), os quais sugerem entre 17 e 25 anos como a melhor idade para exodontia desses dentes, nesse estudo os sujeitos da pesquisa possuíam entre 18 e 26 anos, mostrando a similaridade entre os sujeitos da amostra, com relação à idade.

Segundo Jensen *et al*. (1986) existe uma associação direta entre o aumento da idade e a frequência de respostas incorretas nas escalas de dor. No nosso estudo, os indivíduos eram jovens com grau de instrução universitário, o que forneceu possivelmente respostas de maior confiabilidade na escala visual empregada.

O anestésico local utilizado neste estudo foi a articaína a 4% com epinefrina 1:100.000, o qual tem relatos de superioridade em termos de duração (embora não apresente diferenças em relação à eficácia anestésica) quando comparada à lidocaína a 2% em cirurgias de terceiros molares inferiores (SIERRA-REBOLLEDO *et al.*, 2007).

Além disso, recentemente Trullenque-Eriksson e Guisado-Moya (2011) concluíram que a articaína a 4% com epinefrina 1:200.000 seria um anestésico local mais apropriado do que a bupivacaína a 0,5% com epinefrina 1:200.000, para a exodontia de terceiros molares mandibulares retidos, pois apresenta menor duração de efeito anestésico em tecidos moles, menor relato de dor durante o pós-operatório imediato, sendo o anestésico de preferência dos pacientes naquele estudo. Desde o aparecimento da articaína no mercado em 1976, esta vem sendo amplamente utilizada em vários países (MALAMED, 2005), inclusive no Brasil, tendo sido utilizado em modelos de pesquisa semelhantes e, dessa forma, esse anestésico foi escolhido para o presente estudo.

As quantidades de tubetes de anestésico local utilizadas nos grupos dexametasona e cetorolaco não mostraram diferenças significativas entre eles, diminuindo, assim, a interferência desta variável nos resultados. A média, nesse ensaio clínico, foi de 1,4 tubetes, para ambos os grupos, sendo inferiores àqueles empregados por Sierra-Rebolledo *et al*., (2007) e Kaczmarzyk *et al*., (2010) que utilizaram aproximadamente 2 tubetes, no mesmo modelo cirúrgico com o mesmo anestésico local.

Foi considerado que os dentes retidos, como critério de inclusão, deveriam ter similaridade bilateral quanto ao tipo de retenção (classificação radiográfica A, B e C; I II e III de Pell-Gregory), garantindo uma menor variabilidade quanto ao trauma cirúrgico durante a exodontia para ambos os lados. Isto pode ser confirmado pela semelhança verificada com relação ao tempo necessário para a cirurgia em cada

sessão. O tempo médio necessário ao procedimento, foi cerca de 15 minutos, sendo relativamente curto quando comparado a outros estudos que utilizaram modelo experimental similar, isto é, mesmo nível de inclusão e metodologia semelhante. Laureano-Filho *et al.* (2008) e Sierra-Rebolledo *et al.* (2007), por exemplo, observaram um tempo cirúrgico entre 20 e 30 minutos, e Chopra *et al*., (2009) em torno de 25 a 29 minutos. Neupert *et al.* (1992), entretanto, observaram tempos operatórios de aproximadamente 13 minutos, indicando que a habilidade do cirurgião e o tipo de inclusão poderiam ser variáveis importantes em relação ao tempo cirúrgico, conforme observado por Boulox *et al*. (2007).

A medicação para analgesia de escape utilizada na pesquisa foi a dipirona sódica 500 mg. Esse analgésico está indicado para dor já instalada, quando o nociceptor já se encontra previamente sensibilizado pelos mediadores químicos do processo inflamatório (prostaglandinas e tromboxanos), pois esse fármaco deprime diretamente a atividade nociceptora e consegue diminuir o estado de hiperalgesia persistente. A dipirona sódica é amplamente prescrita no Brasil (ANVISA, 2001) sendo um dos poucos fármacos analgésicos com tão potente ação sobre a dor já instalada. López-Carriches *et al*. (2006) utilizaram em seu estudo com a mesma finalidade e posologia que foi empregada neste ensaio clínico.

A maioria dos estudos presentes na revisão de literatura não apresenta a dipirona sódica como analgésico de escape, devido à associação desse fármaco com o possível desenvolvimento de agranulocitose ou anemia aplásica, todavia, em estudos realizados no Brasil e na América Latina, desde 1993, e o *Study Latin*, em 2005, ambos conduzidos por Hamerschlak *et al.,* mostram que a incidência de agranulocitose e a incidência de anemia aplástica são duas patologias muito raras no Brasil. O *Study Latin*, em 2008, representado pela equipe de Hamerschlak, publicou um estudo de casos-controle, prospectivo, multinacional, de quatro anos de duração, desenhado para identificar fatores de risco para agranulocitose e para estimar a taxa de incidência desta doença em alguns países da América Latina. Os resultados mais recentes mostraram que risco atribuído à dipirona no Brasil foi ainda menor que o observado em 2005, com 0,35 casos/milhão de habitantes/ano. Por isso da escolha segura deste fármaco como analgésico de escape para alívio da dor pós-operatória nesse estudo.

Quanto ao uso da dexametasona, ensaios clínicos têm mostrado que uma dose única pré-operatória pode efetivamente reduzir as respostas inflamatórias após procedimentos de cirurgia oral (LEONE *et al*., 2007; LAUREANO *et al*., 2008; KACZMARZYK *et al*., 2010), esse foi o motivo da escolha deste fármaco como um dos tratamentos farmacológicos a ser comparado.

O uso pré-operatório de corticoides é uma opção amplamente aceita na literatura para a redução de edema, limitação da abertura bucal e dor após remoção de terceiros molares retidos, Markiewicz *et al*. (2008), em um estudo de meta-análise, concluíram que o uso de corticoides no pré-operatório foi capaz de reduzir sinais e sintomas inflamatórios pós-operatórios; o mesmo foi observado por outros autores (BAXENDALE *et al*., 1993; MOORE *et al*., 2005; MARKOVIC; TODOROVIC, 2007; CHOPRA *et al.*, 2009; LAUREANO-FILHO *et al.,* 2008; SOTTO-MAIOR *et al.,* 2011).

A dose de 8 mg foi relatada por Laureano-Filho *et al*. (2008) como sendo mais eficaz do que a dose de 4 mg para o controle do edema e limitação da abertura bucal, mas ambas foram similares no controle da dor. Kim *et al*. (2009) argumentaram que a dose ideal de dexametasona para o melhor e mais efetivo efeito anti-inflamatório seria 9 mg, o que é equivalente aos 300 mg de cortisol liberados fisiologicamente pelo organismo. A dose empregada nesse estudo foi próxima à sugerida, ou seja, 8 mg.

Quanto à eficácia analgésica, o cetorolaco de trometamol tem mostrado ser mais potente dentre vários AINES sob condições experimentais similares (FORBES *et al*., 1990; PATROCÍNIO *et al*., 2007) e melhor que os opióides, analgésicos de ação central (LARKIN *et al*., 1999; ONG; TAN, 2004). O cetorolaco tem sido usado também em associação a opióides, como adjunto, na finalidade de diminuir o consumo dos opióides, e reduzir os seus comuns efeitos adversos, tais como: depressão respiratória, prurido, retenção urinária, sedação e náuseas (ALEXANDER *et al.,* 2002; PATROCÍNIO *et al*., 2007). Justificando por que esse foi o AINE escolhido para esta pesquisa.

O conceito de analgesia preemptiva, está bem estabelecido, visto que pode diminuir potencialmente a indução da sensibilização central por bloqueio dos nociceptores periféricos e centrais e conseqüentemente, prevenir a produção dos

mediadores da dor no trauma tecidual (JOSHI *et al*., 2004; ONG *et al*., 2004; KACZMARZYK *et al*., 2010). Neste estudo, tanto a dexametasona quanto o cetorolaco de trometamol foram empregados de forma preemptiva, 1 hora antes da intervenção. A administração pré-operatória das drogas anti-inflamatórias não-esteroidais reduzem ainda mais os relatos de dor após as cirurgias, e bloqueiam o nível de aumento do pico dos mediadores da dor nos tecidos operados (DIONNE *et al*., 2003). Esses conceitos colaboram ainda mais para a utilização da analgesia preemptiva (ONG; SEYMOUR, 2008).

Em geral, AINES variam muito quanto ao seu início e tempo de duração do efeito analgésico ao longo da meia-vida da droga. As doses aumentadas dos AINES produzem um início rápido, um pico de efeito alto e uma duração mais duradoura. É vantajoso iniciar os AINES de meia-vida curta, com uma dose mais alta e então ajustar a dose para baixo, quando a eficácia analgésica já está estabelecida (ONG *et al.,* 2007). Porém, é importante lembrar que a adesão aos padrões de tratamento com AINES que requerem muitas doses do fármaco várias vezes ao dia e com mudanças na dose podem dificultar a disciplina e colaboração do paciente (OLMEDO *et al*., 2001; ONG; SEYMOUR, 2008). Explica-se por esse motivo, neste estudo, o porquê da administração do cetorolaco de trometamol de 8 em 8 horas por 2 dias, além disso, a ANVISA (2009) também prevê a utilização dessa posologia.

Em dor pós-operatória de cirurgia oral, os estudos da eficácia e segurança dos anti-inflamatórios tem sido inicialmente obtidos com o emprego de doses únicas nos desenhos das pesquisas (NEUPERT *et al*., 1992; BAXENDALE *et al.*, 1993; LARKIN *et al*., 1999; USTUN *et al*. 2003; BUYUKKURT *et al*. 2006; LAUREANO-FILHO *et al*., 2008), porém, normalmente os pacientes necessitam de analgésicos e/ou AINES por 2 ou 3 dias após o procedimento cirúrgico (OLMEDO *et al*., 2001; LEONE *et al*., em 2007).

Joshi *et al*. (2004) salientaram que as doses únicas convencionais, mesmo utilizadas de forma preemptiva, não são muito eficazes para atingir a analgesia pós-operatória, dessa forma o tratamento anti-nociceptivo deve ser estendido também ao período pós-operatório, quando a geração dos mediadores químicos a inervação nociceptiva é mais intensa nas 12 a 48 horas pós-operatórias, dependendo do tipo de cirurgia. O tratamento deve cobrir inteiramente a duração dos estímulos nocivos

que altera o processo sensorial dos pacientes. Isso foi mais um fator para que nesse estudo se utilizasse o cetorolaco de trometamol 10 mg por 2 dias de 8 em 8 horas.

A intensidade dos estímulos nocivos não é somente gerada pela incisão (primeira fase da injúria aos tecidos), mas também pela liberação dos mediadores químicos que são produzidos pelo trauma cirúrgico na segunda fase da injúria tecidual que se estende por todo período pós-operatório (ONG *et al*., 2007). A metodologia e a sensibilidade de ensaios usando múltiplas doses de analgésicos e/ou AINES não têm sido bem normatizadas, mas recentemente muitos pesquisadores têm tentado modificar os ensaios de dose única para projetos de doses múltiplas (BAMGBOSE *et al*. 2005; BUYUKKURT *et al*., 2006; LÓPEZ-CARRICHES *et al*., 2006; BARROSO *et al.,* 2006; CHOPRA *et al*., 2009; KANG *et al*., 2010).

As reações adversas, que por ventura, os AINES administrados em doses múltiplas possam ocasionar, devem ser ponderadas aos benefícios que os AINES trazem no tratamento da dor pós-operatória. Além do emprego de doses múltiplas, muitos autores têm associado em suas posologias o uso de corticoide e AINES juntos, em seus estudos, na tentativa de melhorar os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios dos fármacos nas cirurgias de terceiros molares, como fizeram Moore *et al*. (2005), Barroso *et al*. (2006) e Kang *et al*. (2010).

A dor pós-operatória decorrente de procedimentos odontológicos cirúrgicos eletivos ou não, perdura em geral por um período de 24 horas, com o pico de intensidade atingido entre 6 e 8 horas após as cirurgias (ANDRADE, 2006). No entanto, para alguns autores (SEYMOUR; ONG, 2008; DIONNE *et al*., 2003) nas cirurgias de terceiros molares, dor moderada a severa ocorre comumente durante as primeiras 12 horas após a cirurgia, mas também concordam que a dor atinge sua intensidade máxima após 6 horas do procedimento cirúrgico. Esse pico de dor durante período pós-operatório recente coincide com o aumento da produção dos mediadores químicos da dor no sítio cirúrgico. Reforçando o motivo pelo qual nesse estudo aplicou-se a escala visual em caixa de 11 pontos (BS-11) por um período de 24 horas (2, 6, 12 e 24 horas).

A efetividade dos anti-inflamatórios não-esteroidais sobre a dor de origem odontológica é uma evidência científica, como pode ser observada pela *Oxford*

League Table, que mostra que pouquíssimos analgésicos são melhores do que os AINES para supressão da dor aguda. O cetorolaco de trometamol apresentou um NNT (número obtido da Tabela) que variou de 2.3, para a dose de 10 mg, e 1.4 para a dose de 20 mg, quando o NNT apresenta-se menor que 2, isso demonstra sua efetividade analgésica (COOK; SACKEET, 1995; CEPEDA *et al*., 2005). Os opióides são relativamente menos eficazes do que os AINES para dor de origem odontológica e somente devem ser usados quando os AINES estiverem contra-indicados (ONG *et al.,* 2007; ONG; SEYMOUR, 2008).

Apesar do cetorolaco de trometamol apresentar um melhor comportamento em relação a analgesia quando comparado a outros AINES e até opióides (FORBES *et al*., 1990; LARKIN *et al*., 1999; ONG *et al*., 2004), neste estudo não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos cetorolaco e dexametasona, entretanto, dentro dos grupos houve um maior escore da dor (escala BS-11) nas 2 e 6 horas após a cirurgia, concordando com os vários autores sobre o pico da dor após 6 horas do procedimento cirúrgico (DIONNE *et al.,* 2003; ANDRADE, 2006; SEYMOUR; ONG, 2008). Vale salientar que a dor relatada pelos indivíduos do estudo por meio da escala de 11 pontos em caixa (BS-11) foi considerada, na maioria das vezes, como leve ou moderada, independentemente do tratamento empregado.

Foi encontrado nesta pesquisa, tanto para o grupo do cetorolaco quanto o da dexametasona, a mesma média de consumo de analgésicos de escape ingeridos no pós-operatório (média de 1,4 comprimidos), mostrando, por mais este achado, a similaridade do efeito analgésico entre os grupos deste estudo. Estes dados concordam com Sotto-Maior *et al*., em 2011, que encontraram um consumo médio do analgésico de escape de 2 comprimidos em ambos os grupos comparados (eterocoxibe e dexametasona), mostrando um maior número do consumo do analgésico de escape do que nesse estudo. No entanto, Chopra *et al*. (2009), encontraram uma menor quantidade de consumo de analgésico de escape para o grupo do Ibuprofeno quando comparado ao grupo da betametasona. Todavia, Leone *et al*. (2007) encontraram menor consumo de analgésico de escape para o grupo da metilprednisolona quando comparado ao grupo do cetoprofeno.

Apesar de não ter havido diferença na quantidade de consumo de analgésico de escape entre os grupos neste estudo, quando observamos a conduta dos sujeitos

desta pesquisa logo após o término do efeito da anestesia, encontramos que para o grupo do cetorolaco houve um consumo do analgésico de escape em apenas 23,3% e para o grupo da dexametasona em 36,7% dos indivíduos. E ainda, a maioria dos indivíduos que fizeram uso do cetorolaco sentiram certo desconforto, mas não tomaram remédio para dor (63,4%) e a metade dos indivíduos do grupo da dexametasona também tiveram a mesma conduta.

Dionne *et al.* (2003) compararam a dexametasona e placebo com dexametasona e cetorolaco. Os autores concluíram que a dexametasona reduziu os elementos da inflamação no sítio cirúrgico (prostaglandinas e tromboxanos) sem evidenciar qualquer efeito sobre a dor pós-operatória. No entanto, o cetorolaco de trometamol diminuiu significativamente a dor, e também os níveis de prostaglandina e tromboxano no local da cirurgia. Todavia, para a pesquisa realizada nesse estudo a dexametasona 8 mg quando comparada ao cetorolaco 10 mg produziu uma analgesia semelhante entre os grupos.

É importante lembrar que os estudos prévios com a administração isolada de cetorolaco de trometamol nos grupos, em modelo de exodontia de terceiros molares, avaliaram somente a variável dor como objeto dos estudos (TROMBELLI *et al*., 1995; LARKIN *et al*., 1999; ONG; TAN, 2004; ONG *et al*., 2004), no entanto, nesta pesquisa, as variáveis edema e limitação de abertura bucal foram também levadas em consideração para comparação com a dexametasona. Confere-se desta forma o ineditismo a este estudo, não só pelas variáveis mensuradas em ambos os grupos, mas também pela comparação em grupos distintos da administração do cetorolaco e da dexametasona, aplicados isoladamente em cada grupo.

Vários métodos para medir edema são apresentados na literatura, como o uso de arcos faciais (TROULLOS *et al*., 1990), tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas, medidas fotográficas e utilização dos mais diversos pontos faciais (NEUPERT *et al*., 1992; LÓPEZ-CARRICHES *et al*., 1996; MARKIEWICZ *et al*., 2008). Esta pesquisa utilizou um método não invasivo, simples, de baixo custo e rápido para obter os valores numéricos para determinação de mudanças no contorno facial, sendo preconizado e descrito previamente por Markovic e Todorovic (2007), que em um estudo com 120 pacientes obteve diferenças entre os tratamentos propostos, mostrando dessa forma que esta

metodologia empregada foi capaz de detectar diferenças de aumento volumétrico na região mandibular.

O edema inflamatório atinge também um ápice, para Andrade (2006) após 36 horas do procedimento. Por isso, o autor advoga que a duração do tratamento com os inibidores da cicloxigenase deve ser estabelecida por um período máximo de 48 horas. Todavia, Seymour e Ong (2008) e Kim *et al*. (2009) mencionaram que o edema tem seu ponto máximo entre 48 e 72 horas. O que justifica nessa pesquisa, as mensurações para a variável edema serem feitas as 24, 48, 72 horas e 7 dias pós-operatórios.

Quanto à medida do edema pós-operatório, para este estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos dos tratamentos empregados concordando com Sotto-Maior *et al*., (2011), contudo, Lopéz-Carriches *et al*., (2006) encontraram menor edema para o grupo do corticoide (metilprednisolona 4 mg), quando compararam com o AINE (diclofenaco 50 mg) nas primeiras 24 horas pós-operatórias. Troullos *et al.* (1990) também encontraram menor edema para o grupo metilprednisolona em comparação com o grupo flurbiprofeno e com o grupo ibuprofeno.

Vale salientar que Sotto-Maior *et al*., (2011), quanto ao edema, apesar de não ter encontrado diferenças entre os seus grupos, nas 48 horas após a cirurgia o edema estava aumentado em ambos grupos (eterocoxibe e dexametasona). Markiewicz *et al*., (2008) em sua meta-análise concluiu que a dexametasona diminuiu o edema do primeiro ao terceiro dia pós-operatório, todavia, esses resultados não foram averiguados neste estudo pela comparação entre os grupos.

O método de medição do edema utilizado nesta pesquisa permitiu observar uma similaridade da média dentro do grupo da dexametasona, entre o período pré-operatório e após 7 dias da cirurgia, e uma diferença desses dois períodos com relação as demais horas (24, 48 e 72 horas), pode-se notar que a dexametasona contribuiu para o retorno do contorno facial após 7 dias da cirurgia. No entanto, para o grupo do cetorolaco não foi constatado diferença estatisticamente significativa entre os seus períodos, do pré-operatório até 7 dias da cirurgia, mostrando que esse AINE teve um bom controle do edema em todos os períodos avaliados, esse

resultado não foi observado em outros estudos quando os períodos mensurados dos AINES foram avaliados entre eles.

A variável limitação de abertura bucal foi obtida pela mensuração entre a distância interincisal na abertura bucal máxima, por meio de paquímetro, em vários períodos pós-operatórios, essa metodologia foi empregada em muitos estudos (TROULLOS *et al*., 1990; NEUPERT *et al*., 1992; BAXENDALE *et al.,* 1993; MOORE *et al*., 2005; LAUREANO-FILHO *et al*., 2008; SOTTO-MAIOR *et al.*, 2011).

Para esta pesquisa, com relação à limitação da abertura bucal, foi possível observar que houve diferenças significativas entre os tratamentos nos períodos de 24 horas e 7 dias pós-operatórios entre os grupos dexametasona e cetorolaco de trometamol, sendo que a dexametasona apresentou menor limitação de abertura bucal para esses períodos. Corroborando com os achados de Troullos *et al.* (1990), Markiewicz *et al*. (2008) e Chopra *et al.* (2009) que também encontraram menor limitação de abertura de boca nos grupos em que foi utilizado corticoide quando comparado aos grupos em que se empregou AINES.

Por conseguinte, Troullos *et al.* (1990) nas 24 e 48 horas pós-operatórias o corticoide (metilprednisolona 125 mg) diminuiu menos a abertura bucal do que o flurbiprofeno 100 mg (VO) e que ibuprofeno 600 mg (VO) nas 24 horas. No entanto, no presente estudo, somente para 24 horas pós-operatórias esta diferença foi estatisticamente significativa entre os grupos. Esses autores concluíram que há uma tendência do corticoide influenciar na limitação de abertura de boca, principalmente, nas primeiras 24 horas pós-operatórias, apoiando os achados desse estudo.

Markiewicz *et al*. (2008) em uma meta-análise, concluíram que os estudos que utilizaram corticoides de 1 a 3 dias tiveram menor limitação de abertura quando comparado com outros anti-inflamatórios para o mesmo período. Para Chopra *et al*. (2009), que também compararam AINES (Ibuprofeno 600 mg, serratiopeptidase 20 mg, paracetamol 1 g) com betametasona (0,5 mg), quanto à limitação de abertura de boca, os autores encontraram que foi mínima para a betametasona com relação as demais drogas no terceiro (72 horas) e quinto (120 horas) dias pós-operatórios.

Não obstante, para López-Carriches *et al*. (2006), que compararam diclofenaco de sódio 50 mg e metilprednisolona 4 mg, quanto à limitação de abertura de boca os autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas nas

24 horas e 7 dias pós-operatórios. Sotto-Maior *et al*. (2011) que compararam um corticoide (dexametasona 4 mg) com um anti-inflamatório não-esteroidal (eterocoxibe 120 mg), também não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos, estes achados se confrontam com os resultados desse estudo, que revelou para o grupo da dexametasona diferenças nas 24 horas e 7 dias pós-operatórios quando comparado ao cetorolaco.

Na análise de 7 dias de pós-operatório deste estudo, houve uma redução significativa da abertura bucal entre os grupos sendo que o grupo do cetorolaco apresentou maior limitação da abertura bucal, porém, pode-se observar que após 7 dias os pacientes ainda não recuperaram a capacidade de abertura máxima para o grupo do cetorolaco, fato também observado por Troullos *et al*. (1990) e López-Carriches *et al*. (2006). Contudo, para o grupo da dexametasona houve um melhor reestabelecimento da abertura de bucal após 7 dias, uma vez que os valores da média nesse período foram similares ao período pré-operatório.

Na associação de corticoides a AINES em um mesmo grupo, na busca de diminuir os efeitos inflamatórios pós-operatórios, Buyukkurt *et al*., (2006) combinaram uma dose única de prednisolona e diclofenaco (2 vezes ao dia) e concluíram que a limitação de abertura de boca e o edema foram menores (2° e 7° dias) que outro grupo que utilizou apenas uma dose única de prednisolona. Bamgbose *et al*. (2005) também encontraram que a associação de dexametasona e diclofenaco tiveram melhores resultados para as variáveis dor e edema, porém para limitação de abertura bucal não houve diferença entre os grupos. Contudo, Moore *et al.,* (2005) mostraram que a combinação de rofecoxibe 50 mg e dexametasona 10 mg foi mais efetiva sobre a dor e limitação de abertura bucal, todavia o grupo que recebeu apenas dexametasona 10 mg apresentou uma diminuição de abertura de boca próxima ao do grupo que combinou os medicamentos, porém, quanto a dor a dexametasona não foi tão efetiva quanto ao grupo associou as drogas.

Efeitos adversos com o uso de corticoides incluem miopatia, osteoporose, úlcera péptica, transtornos oculares, alterações no sistema nervoso central, alteração na distribuição de gordura corporal, aumento da susceptibilidade às infecções, supressão da função adrenal, atraso no processo de reparo (WANNMACHER; FERREIRA, 2007; MARKIEWICZ *et al*., 2008). Como esses

efeitos são vistos em terapias de longa duração (acima de 7 dias), não houve relatos dessas reações no presente estudo.

Mesmo em doses altas, os corticoides quando utilizados em dose única causam raros efeitos adversos e apresentam maior praticidade por não requerer administração adicional, e quando utilizados corticoides de meia-vida longa como a dexametasona e a betametasona (36 a 54 horas) esta confiança aumenta, tal como foi feito nesse estudo (LAUREANO-FILHO *et al*. 2008; KIM *et al*., 2009).

Os AINES são drogas associadas a vários efeitos colaterais, dentre os mais comuns e menos complexos estão: náusea, vômito, diarreia, tontura e dor de cabeça, enquanto que os efeitos mais complicados são o sangramento prolongado após a cirurgia, a falência renal, efeitos cardiovasculares e outras alterações gastrointestinais. O risco de complicações gastrointestinais está aumentado em alguns grupos de pacientes, e há a necessidade de prudente escolha do AINE a ser empregado em: pacientes acima de 65 anos de idade, pacientes com história prévia de úlcera péptica, pacientes tomando corticosteroides, anticoagulantes e aspirina (ONG *et al*., 2007; ONG; SEYMOUR, 2008).

Para o cetorolaco de trometamol, é necessário considerar a possibilidade de complicações gastrointestinais. Porém, as associações entre o uso de cetorolaco de trometamol e os sangramentos gastrointestinais (BRIAN *et al*., 1996) e, também, no local da cirurgia são pequenas. No entanto, o risco associado com a droga é maior e clinicamente importante quando o cetorolaco é usado em doses maiores, em indivíduos mais velhos, e por mais de cinco dias. Melhorar as práticas de prescrição limitando a dose e a duração do uso de cetorolaco, especialmente nos idosos, reforça a sua relação risco-benefício (HERNANDEZ-DIAZ, RODRIGUEZ; 2000; HERSH *et al*., 2000)

Portanto, nos pacientes que se submetem as exodontias de terceiros molares retidos, usualmente jovens e medicados por curto período de tempo, os riscos associados ao seu uso são relativamente pequenos (HERSH *et al*., 2000). No presente estudo não houve relatos de reações adversas no uso do cetorolaco e nem da dexametasona.

Após a análise dos resultados e verificada a similaridade e diferença dos mesmos, a escolha por um dos tratamentos farmacológicos empregados deve levar

em consideração outros fatores, como o custo. O tratamento farmacológico com dexametasona foi aproximadamente quatro vezes inferior àquele com cetorolaco de trometamol. Devido à maior margem de segurança, menores efeitos adversos relatados na literatura, menor limitação de abertura bucal observada nas 24 horas e 7 dias pós-operatórias neste estudo, o uso de dexametasona em dose única torna-se uma alternativa viável para o uso nas rotinas cirúrgicas de exodontias de terceiros molares inferiores.

7 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos nesta pesquisa e suas correlações com dados da revisão de literatura concluiu-se que:

a) A utilização da dexametasona 8 mg, 1 hora antes do procedimento cirúrgico em dose única, e do cetorolaco 10 mg, 1 hora antes do procedimento e a cada 8 horas durante 2 dias, empregados distintamente, são eficientes no controle do processo inflamatório pós-operatório sobre a dor, o edema e a limitação de abertura bucal, em exodontias de terceiros molares inferiores.
b) A percepção da dor, em suas mensurações no período de 24 horas pós-operatórias, mostrou tanto para a dexametasona quanto para o cetorolaco de trometamol que não houve diferenças significativas entre os tratamentos farmacológicos.
c) O edema, em suas mensurações nos períodos de 24, 48, 72 horas e 7 dias pós-operatórios, não apresentou tanto para a dexametasona quanto para o cetorolaco de trometamol diferenças significativas entre os tratamentos farmacológicos.
d) A limitação de abertura bucal, em suas mensurações nos períodos de 24 horas e 7 dias pós-operatórios, revelou para a dexametasona uma menor limitação da abertura de boca quando comparada ao cetorolaco de trometamol nesses períodos. Esse resultado, agregado ao seu menor custo e à maior margem de segurança do uso da dexametasona em dose única, esta se torna uma alternativa viável e com maior vantagem no tratamento farmacológico para seu uso nas rotinas cirúrgicas de exodontias de terceiros molares inferiores.

REFERÊNCIAS

Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em Odontologia. Procedimentos clínicos e uso de medicamentos nas principais situações da prática odontológica. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2006.

Alexander R, El-Moalem HE, Gan TJ. Comparison of the morphine-sparing effects of diclofenac sodium and ketorolac tromethamine after major orthopedic surgery. J Clin Anesth. 2002; 14:188-92.

Anvisa [homepage na Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde; 2008 [atualizada em 9 de abril 2009; acesso em 10 set 2010]. Disponível em: http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/

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. Surg Head Face Med. 2005; 1(11):1-6.

Barroso AB, Lima V, Guzzo GC, Moraes RA, Vasconcelos MC, Bezerra MM et al. Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphenadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery. Braz J Med Biol Res. 2006; 39:1241-247.

Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. Anaesth.1993; 48:961-4.

Bloomfield SS, Cissell G, Peters N *et al*. Ketorolac analgesia for postoperative pain. Clin Pharmacol Ther. 1988; 43:160.

Bloomfield SS, Mitchell J, Cissell GB, Barden TP, Yee JP. Ketorolac versus aspirin for postpartum uterine pain. Pharmacotherapy. 1986; 6:247-252.

Boulox GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007; 19(1):117-28.

Brasil. Anvisa. Resolução N° 1260, de 15 de agosto de 2001.
Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 16 ago 2001 [acesso em 22 ago 2011]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/1260_01re.htm.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Área de Saúde do Adolescente e do Jovem. Marco legal: saúde, um direito de adolescentes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Área de Saúde do Adolescente e do Jovem. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

Brian LS, Jesse AB, Judith LK, Patricia WS, Sean H, Harold F, Stephen K, Jeffrey LC. Parenteral Ketorolac and Risk of Gastrointestinal and Operative Site Bleeding: A Postmarketing Surveillance Study. JAMA. 1996; 275:376-82.

Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61(12): 1379-89.

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

Brunetto PC, Ranali J. Avaliação da intensidade de dor em anestesia local: comparação entre escalas. In: XI Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp. Anais; 2003 set 25-26; Piracicaba, Brasil. São Paulo: Faculdade de Odontologia de Piracicaba – FOP/UNICAMP; 2003. p. 126.

Catapano MS. The Analgesic efficacy of ketorolac for acute pain. The J Emerg Med. 1996; 14(1): 67-75.

Carvalho WA. Anti-inflamatórios Não-Esteroides, Analgésicos, Antipiréticos e Drogas Utilizadas no Tratamento da Gota. In: Silva P. Farmacologia. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 441-68.

Cepeda MS, Carr DB, Miranda N, Diaz A, Silva C, Morales O. Comparison of Morphine, Ketorolac, and their combination for postoperative pain. Anesthesiol. 2005; 103:1225-32.

Chopra D, Rehan HS, Mehra P, Kakkar AK.A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of paracetamol, serratiopeptidase, ibuprofen and betamethasone using the dental impaction pain model. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009; 38:350-5.

Cook RJ, Sackeet DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. Br Med J. 1995; 310:452-4.

Conceição JC. Analgesia preemptiva. In: Mânica J. Anestesiologia princípios e técnicas. 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p.775-9.

Dionne RA, Gordon SM, Rowan J, Kent A, Brahim JS. Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61(9): 997-1003.

Ervens J, Schiffmann L, Berger G, Hoffmeister B. Colon perforation with acute peritonitis after taking clindamycin and diclofenac following wisdom tooth removal. J Craniomaxillofac. 2004; 32:330-4.

Forbes J, Butterworth G, Burchfield W, Beaver W. Evaluation of Ketorolac, aspirin and acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. Pharmacoth. 1990; 10(Suppl):77-93.

Freitas R. Tratado de Cirurgia Bucomaxilofacial. São Paulo: Editora Santos, 2006.

Hamerschlak N, Montezuma MPVT, Bacal N, Szterling LN, Rosenfeld LG, Guerra CCC. Restrospective prevalence and incidence of drug induced agranulocytosis in the city of S. Paulo-Brazil. Rev Paul Med. 1993; 111:294-8.

Hamerschlak N, Maluf E, Pasquini R, Eluf Neto J, Moreira FR, Cavalcanti A, Biasi A, et al. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America: the LATIN study. Sao Paulo Med J. 2005; 123(3):101-4.

Hamerschlak N, Maluf E, Biasi A, Avezum Júnior A, Eluf Neto J, Passeto R, et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries - The Latin Study: a multicenter study. Eur J Clin Pharmacol. 2008; 64(9):921-9.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastro-intestinal tract bleending/perforation: na overview of epidemiologic studies published in the 1990s. Arch Intern Med. 2000; 160: 2093-9.

Hersh EV, Moore PA, Ross GL. Over-the-counter analgesics and antipyretics: a critical assessment. Clin Ther. 2000; 22:500-48.

Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR. Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea. 5.ed. São Paulo: Elsevier; 2009.

Jensen MP, Karoly P, Braver S.The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods.Pain. 1986; 27(1):117-26.

Joshi A, Parara E, Macfarlane TV. A Double-blind randomised controlled clinical trial of the effect of preoperative ibuprofen, diclofenac, paracetamol with codeine and placebo tablets for relief of postoperative pain after removal of impacted third molars. Br J Oral Maxillofac Surg. 2004; 42: 299-306.

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; doi: 10.1016/j.i.jom.2010.02.019.

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

Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E, Lauderdale F. The use of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009; 107:630-40.

Kissin I. Preemptive analgesia. Anesthesiol. 2000; 93:1138-43.

Koerner KR. The removal of impacted third molar. Dent Clin N Am. 1994; 38(2): 255-78.

Kugelberg CF, Ahlstrom V, Ericson S, Hugoson A, Kvint . Periodontal healing after impacted lower third molar surgery in adolescents and adults. Int. J. Oral Maxillofac Surg. 1991; 20:18-24.

Lacerda HM. Comparação clínica da ação da dexametasona e meloxicam em cirurgia de instalação de implantes odontológicos. [Dissertação]. Campinas: CPO São Leopoldo Mandic; 2009.

Larkin GL, Peacock FW, Pearl SM, Blair GA, D'Amico F. Efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the ed treatment of acute renal colic. Am J Emerg Med. 1999; 17(1):6-10.

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 Suppl 2:129-32.

Leone M, Richard O, Antonini F, Rosseau S, Chabaane W, Guyot L *et al.* Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a randomized controlled study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007; 103 Suppl 1:7-9.

Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L, et al. Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterol. 2005; 129:1865-74.

López-Carriches C, Martinez-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(Suppl):440-5.

Malamed S. Manual de anestesia local. 5ª ed. São Paulo: Elsevier; 2005.

Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66(9):1881-94.

Markovic A, Todorovic LJ. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing o edema after third molar surgery: a clinical trial. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007; 36:226-9.

Martineli ACBF, Santiago SL, Pereira JC. Avaliação da eficácia de agentes anti-hiperestésicos: Métodos clínicos e laboratoriais. Rev Fac Odontol Bauru. 2001; 9(3 Pt 4): 157-66.

Meechan JG, Seymour A. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. Br J Oral Maxillofac Surg. 1993; 31:360-5.

Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005; 99(Suppl):1-7.

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; 50:1177-82.

Olmedo MV, Gálvez R, Vallecillo M. Double-blind parrallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. Pain. 2001; 90:135-41.

Ong CK, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry. Peridontol 2000. 2008; 46:143-64.

Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonesteroidal anti-inflammatory drugs. CM & R. 2007; 1:19-34.

Ong CKS, Seymour RA, Chen FG, Ho VC. Preoperative ketorolac has a preemptive

effect for postoperative third molar surgical pain. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004; 33:771-6.

Ong CKS, Seymour RA. Pathogenesis of post-operative oral surgical pain. Anesth Prog. 2003; 50:5-17.

Ong CKS, Tan JM. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004; 33: 274-8.

Pagnoncelli RM, Silva CAG. Uso de corticosteróide para redução da resposta inflamatória após remoção de terceiro molar: proposição de uma técnica. Rev Odonto Cienc. 1999; 14(27):179-91.

Parke TJ, Millett S, Old S, Goodwin AP, Rice AS. Ketorolac for early postoperative analgesia. J Clin Anesth. 1995; 7(6):465-9.

Patrocínio LG, Rangel MO, Miziara GSM, Rodrigues AM, Patrocínio JA, Patrocínio TG. Estudo comparativo entre cetorolaco e cetoprofeno no controle da dor pós-operatória de uvulopalatofaringoplastia. Rev Bras Otorrinolaringol. 2007; 73(3):339-42.

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

Pillians PI, O`Connor N. Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. Ann Pharmacother. 1995; 29:264-6.

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; 65:1315-20.

P.R. Vade-Mécum de medicamentos 2008/2009. 14ª ed. São Paulo: Editora Soriak, 2008.

Reis FJ, Rocha NP. Efeito analgésico de longa duração da dipirona sobre a hiperalgesia persistente induzida pela constrição do nervo ciático em ratos: participação do óxido nítrico. Rev. Bras. Cienc. Farm. [serial on the Internet]. 2006 Dec [cited 2011 Dec 01] ; 42(4): 514-522. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516

Rooks WH *et al*. The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt. Drugs Exp Clin Res. 1985; 11:479-92.

Rubin P, Yee JP, Ruoff G. Comparison of long-term safety of ketorolac tromethamine and aspirin in the treatment of chronic pain. Pharmacoth. 1990; 10(Suppl):106-10.

Saad-Neto SJ *et al.* Sinopse de Cirurgia e Traumatologia BucomaxiloFacial. [sinopse]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 2000.

Seymour R, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia.Br J Oral Maxillofac Surg. 1985; 23:410-8.

Sierra-Rebolledo SA, 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 Suppl 2:139-44.

Silveira HL, Silveira HE. Reproducibility of cephalometric measure made by tree radiology clinics. Angle Orthod. 2006; 76(3): 394-9.

Sotto-Maior BS, Senna PM, Assis NMSP. Corticosteroids or Cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery. J Craniofac Surg. 2011; 22(2): 759-62.

Sunshine A, Richman H, Cordone R *et al*. Analgesic efficacy and onset of oral ketorolac in postoperative pain. Clin Pharmacol Ther. 1988; 43:159.

Trombelli L, Schincaglia, GP, Zangari F, Scapoli, C, Calura G. Effect of pretreatment with ketorolac tromethamine on post-operative pain following periodontal surgery. J Clin Periodontol. 1996; 23:128–32.

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

Trullenque-Eriksson A, Guisado-Moya B. Comparative study of two local anesthetics in the surgical extraction of mandibular third molars: Bupivacaine and articaine. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011; 16 Suppl 3:390-6.

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

Uhler IV. Decadron in oral surgery. N Y State D J. 1960; 26:16-7.

Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica para dentistas. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS

Carta de Aprovação

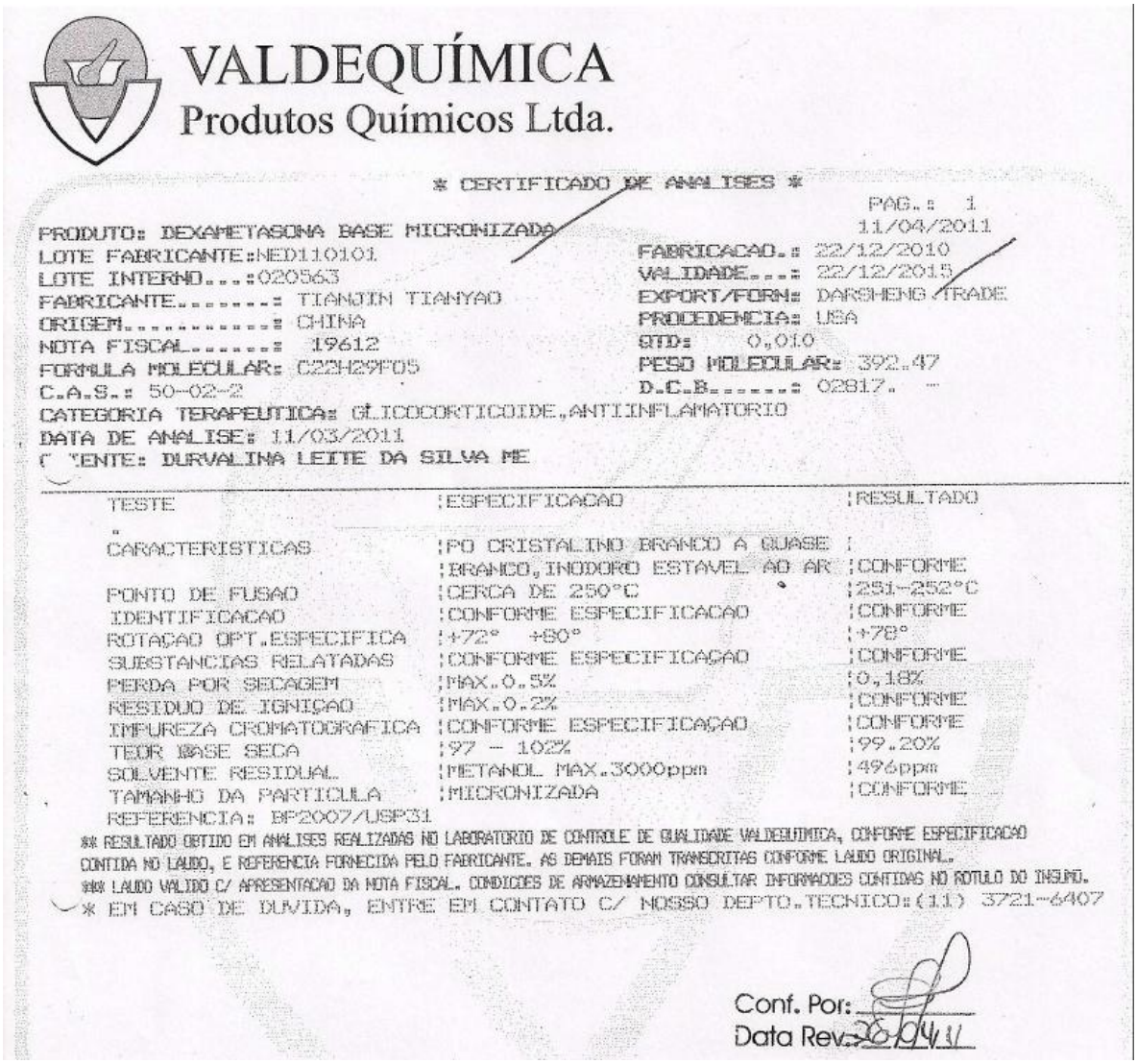
O protocolo nº 1826 da Pesquisadora ***Janayna Gomes Paiva Oliveira*** *intitulado "Avaliação do efeito anti-inflamatório da Dexametasona e do Cetorolaco em exodontias de terceiros molares", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 30 de setembro de 2010, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.*

Prof. Ernesto Antônio Figueiro Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 30 de setembro de 2010.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/
bioetica@propp.ufms.br
fone 0XX67 345-7187

ANEXO B – Laudo Farmacológico da Dexametasona



VALDEQUÍMICA
Produtos Químicos Ltda.

* CERTIFICADO DE ANALISES *

PAG.: 1
11/04/2011

PRODUTO: DEXAMETASONA BASE MICRONIZADA
LOTE FABRICANTE:NED110101 — FABRICACAO.: 22/12/2010
LOTE INTERNO...:020563 — VALIDADE...: 22/12/2015
FABRICANTE.....: TIANJIN TIANYAO — EXPORT/FORN: DARSHENG TRADE
ORIGEM.....: CHINA — PROCEDENCIA: USA
NOTA FISCAL.....: 19612 — STD: 0,010
FORMULA MOLECULAR: C22H29FO5 — PESO MOLECULAR: 392.47
C.A.S.: 50-02-2 — D.C.B.....: 02817.
CATEGORIA TERAPEUTICA: GLICOCORTICOIDE,ANTIINFLAMATORIO
DATA DE ANALISE: 11/03/2011
CLIENTE: DURVALINA LEITE DA SILVA ME

TESTE	ESPECIFICACAO	RESULTADO
CARACTERISTICAS	PO CRISTALINO BRANCO A QUASE BRANCO, INODORO ESTAVEL AO AR	CONFORME
PONTO DE FUSAO	CERCA DE 250°C	251-252°C
IDENTIFICACAO	CONFORME ESPECIFICACAO	CONFORME
ROTACAO OPT.ESPECIFICA	+72° +80°	+78°
SUBSTANCIAS RELATADAS	CONFORME ESPECIFICAÇAO	CONFORME
PERDA POR SECAGEM	MAX.0.5%	0,18%
RESIDUO DE IGNIÇAO	MAX.0.2%	CONFORME
IMPUREZA CROMATOGRAFICA	CONFORME ESPECIFICAÇAO	CONFORME
TEOR BASE SECA	97 - 102%	99.20%
SOLVENTE RESIDUAL	METANOL MAX.3000ppm	496ppm
TAMANHO DA PARTICULA	MICRONIZADA	CONFORME

REFERENCIA: BP2007/USP31

** RESULTADO OBTIDO EM ANALISES REALIZADAS NO LABORATORIO DE CONTROLE DE QUALIDADE VALDEQUIMICA, CONFORME ESPECIFICACAO CONTIDA NO LAUDO, E REFERENCIA FORNECIDA PELO FABRICANTE. AS DEMAIS FORAM TRANSCRITAS CONFORME LAUDO ORIGINAL.
*** LAUDO VALIDO C/ APRESENTACAO DA NOTA FISCAL. CONDICOES DE ARMAZENAMENTO CONSULTAR INFORMACOES CONTIDAS NO ROTULO DO INSUMO.
* EM CASO DE DUVIDA, ENTRE EM CONTATO C/ NOSSO DEPTO.TECNICO:(11) 3721-6407

Conf. Por:
Data Rev.: 26/04/11

ANEXO C - Laudo Farmacológico do Cetorolaco de Trometamol

HENRIFARMA PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS LTDA.

CERTIFICADO DE ANÁLISE

Emissão: 3/9/2010 NR. N.F.: 031866

Produto	CETOROLACO TROMETAMOL
Especificação	FABRICANTE
Fórmula	C15 H13 NO3 . C4 H11 NO3
Peso Molecular	376,41
D.C.B	01964
C.A.S.	74103-07-4
Aspecto	PO CRISTALINO BRANCO OU QUASE BRANCO.
Solubilidade	LIVREMENTE SOLUVEL EM AGUA E EM METANOL; LEVEMENTE SOLUVEL EM ALCOOL; PRATICAMENTE INSOLUVEL EM ACETONA, EM CLORETO DE METILENO E EM TOLUENO.
Pais de Origem	INDIA
Lote Nº	0080808
Data de Fabricação	1/8/2008
Data de Validade	1/7/2012
Conservação	RECIPIENTES HERMETICOS.

Determinação Física	Especificações	Unidades	Resultados
pH	5.7 A 6.7	NM ABS	5.90
IDENTIFICACAO	TESTE		PASSA TESTE
PERDA POR DESSECACAO	MAXIMO 0.5	%	0.0

Determinação Química	Especificações	Unidades	Resultados
TEOR (BASE ANIDRA)	98.5 A 101.5	% PESO	99.81
PUREZAS CROMATOGRAFICAS	TESTE		PASSA TESTE
IMPUREZAS ORGANICAS VOLATEIS	TESTE		PASSA TESTE
METAIS PESADOS	MAXIMO 20	ppm	< 20
RESIDUO DE IGNICAO	MAXIMO 0.1	%	0.0[illegible]
SOLVENTE RESIDUAL (METANOL)	MAXIMO 1000	ppm	0,0
SOLVENTES RESIDUAIS (ACETONA)	MAXIMO 1000	ppm	310

Por:

Rev.: 21/09/10

RUA FREIRE DA SILVA, Nº 209 / 217 - CAMBUCI - SÃO PAULO - SP - CEP 01523-020 - INSCR. EST. 105.285.583.114 - C.N.P.J. 61.074.662/0001-09

FONE: [illegible] - FAX: [illegible]-2001

WEB SITE: http://www.henrifarma.com.br - E-MAIL: henrifar@henrifarma.com.br

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Avaliação do Efeito Anti-Inflamatório da Dexametasona e do Cetorolaco em Exodontias de Terceiros Molares.

Nome do (a) Pesquisador (a): Janayna Gomes Paiva Oliveira
Nome do (a) Orientador (a): Prof. Dr. Paulo Roberto Haidamus O. Bastos

Natureza da pesquisa: Você está sendo convidado a participar deste estudo que tem como finalidade avaliar a eficácia de dois protocolos farmacológicos, o da dexametasona 8mg e do cetorolaco 10mg no controle da dor, inchaço (edema) e limitação da abertura bucal de origem inflamatória. Para isto será utilizado um modelo de estudo para as exodontias bilaterais, de terceiros molares mandibulares retidos, ou seja, extrações dos dentes do ``siso`` dos dois lados da boca que não morde com o dente de cima por estarem impedidos de nascerem pela sua posição ou pelo osso que os encobrem, justificando a indicação para a sua remoção. Este estudo vai avaliar quem é mais efetivo no controle da dor, trismo e edema após as extrações, se é a dexametasona e o cetorolaco ou somente o cetorolaco, porque os resultados destes fármacos serão comparados.

Envolvimento na pesquisa: Será garantido esclarecimentos antes e durante o curso da pesquisa, a respeito da metodologia (desenvolvimento da pesquisa), assim como poderá consultar o pesquisador responsável acima identificado, sempre que julgar necessário obter informações ou esclarecimentos em relação ao projeto de pesquisa e participação no mesmo. Você deverá responder um questionário que será entregue no dia da cirurgia e tomar somente as medicações que lhe forem entregues, em hipótese nenhuma deverá tomar outras medicações.

Riscos e desconforto: O paciente poderá sofrer certo desconforto no momento do procedimento anestésico. E em se tratando de uma cirurgia o paciente poderá apresentar dores no pós-operatório como em qualquer outra cirurgia deste porte, contudo, o paciente será devidamente medicado para minimizar ao máximo toda e qualquer manifestação dolorosa. Os efeitos colaterais adversos associados ao uso dos medicamentos não são freqüentes, entretando, alguns voluntários poderão apresentar ligeiro desconforto gástrico, que deverão desaparecer após a cessação dos efeitos da droga, sem que haja a necessidade de suspender ou encerrar a pesquisa, uma vez que ambos os protocolos são usados freqüentemente em cirurgias de terceiros molares inferiores retidos, sendo pouco provável que os medicamentos que serão empregados nesta pesquisa promovam algum tipo de reação adversa. Vale salientar que antes da cirurgia todos os pacientes se submeterão a uma criteriosa anamnese, ou seja, serão averiguados se os pacientes se encontram nos critérios de exclusão da pesquisa, se podem ou não fazer uso das medicações descritas. Por se tratar de um procedimento cirúrgico, mas de grande índice de sucesso, os riscos de algum problema durante e após a cirurgia tornam-se mínimos. É importante evidenciar que não haverá grupo placebo (utilizar

um medicamento que não tem princípio ativo). Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à dignidade da paciente.

Confidencialidade: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente a pesquisadora, o orientador e os 2 auxiliares terão conhecimento dos dados. O nome não será relatado. Os resultados obtidos durante da coleta dos dados serão mantidos em sigilo, mas fica liberada a divulgação em publicações (revistas) científicas, uma vez que os dados pessoais não serão mencionados, tendo como garantia o sigilo dos envolvidos na pesquisa, assegurando-lhe absoluta privacidade, preservando o anonimato. Sendo a imagem parte necessária do estudo, fica permitida a divulgação dessas em publicações científicas desde que seja preservada a identificação do sujeito.

Benefícios: O paciente será beneficiado, pois estará recebendo um atendimento qualificado e gratuito, pois o profissional que realizará a cirurgia já é especialista em cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial e possui habilidade nestas cirurgias. Portanto, se o paciente possui a indicação para a remoção destes dentes deverá realizá-la por necessidade em algum momento de sua vida, e a conveniência de fazê-la com um profissional especializado e sem nenhum custo é uma oportunidade vantajosa. Além do que a expectativa é de que as medicações pré-operatórias e pós-operatórias descritas na pesquisa lhes proporcionem o mínimo de desconforto durante e após as intervenções cirúrgicas.

Ônus: Não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa. Apenas será feito uma coleta dos dados do paciente a partir das cirurgias realizadas. Tem garantido o direito de tomar conhecimento, pessoalmente, do(s) resultado(s) parcial (is) e final (is) deste estudo.

Retirada do consentimento: O voluntário tem o direito de se retirar do estudo, a qualquer momento, retirando seu consentimento, conforme estabelecido pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa/Ministério da Saúde. Caso deixe de participar do estudo por qualquer razão o sujeito não sofrerá qualquer tipo de prejuízo. **Em caso de dúvidas quanto a sua participação, entre em contato com a pesquisadora Janayna Gomes Paiva Oliveira (9297-8925 / 3027-4250) e/ou Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS (3345-7187).**

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar deste estudo preenchendo os itens que se seguem.

Assinaturas:

Para aderir ao estudo, o paciente ou seu responsável legal deverá assinar logo a seguir um termo de consentimento livre esclarecido. Assinando, o paciente ou seu responsável legal deverá estar ciente dos seguintes tópicos:

- Você leu e entendeu todas as informações contidas nesse termo e teve tempo para pensar sobre o assunto;
- Todas as dúvidas foram respondidas a contento. Caso você não tenha compreendido qualquer uma das palavras, você solicitou ao responsável pelo trabalho que esclarecesse a você;

- Você concordou voluntariamente a sua participação ou a de seu filho, sendo assim, acatará os procedimentos recomendados;
- Você entendeu que poderá interromper sua participação ou a de seu filho a qualquer momento;
- Você entendeu sobre a disponibilidade de assistência no caso de complicações no decorrer do trabalho;
- Você recebeu uma cópia do consentimento esclarecido que permanecerá com você.

Eu,_____port

adora do RG OU CPF N°_____, DECLARO para fins de participação na pesquisa, na condição de sujeito objeto da pesquisa que fui devidamente esclarecido do Projeto de Pesquisa intitulado ``Avaliação do Efeito Anti-Inflamatório da Dexametasona e do Cetorolaco em Exodontias de Terceiros Molares``, desenvolvido por Janayna Gomes Paiva Oliveira, mestranda Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da UFMS. Declaro ter sido devidamente esclarecido sobre as vantagens, desvantagens e riscos.

Data: / /

_____

Assinatura do paciente

Data: / /

_____

Prof. Dr. Roberto Haidamus O. Bastos

Orientador responsável

APÊNDICE B

FICHA DE AVALIAÇÃO DOS AUXILIARES DA PESQUISA

Projeto: Avaliação do Efeito Anti-Inflamatório da Dexametasona e do Cetorolaco em Exodontias de Terceiros Molares

Data___/___/___ **N°** ☐

Primeira cirurgia ( ) **Segunda cirurgia ( )**

Dente: ( ) 38 ( ) 48

Tratamento 1 ( ) **Tratamento 2 ( )**

1. **Informações referentes à cirurgia:**

a) Início da cirurgia (a partir da incisão): _____h____
b) Término da cirurgia (sutura da ferida): _____h____
c) Diferença de tempo entre o Início e o Término da Cirurgia: _____
d) Volume de anestésico empregado: (número de tubetes): _____
e) Intercorrências (descrever)_____
_____

2. Distância ponta do queixo – Parte inferior lobo auricular:

- Pré – operatório:_____
- Pós-operatório (24h): _____
- Pós-operatório (48h): _____
-Pós-operatório (72h): _____
-Pós-operatório (168h): _____

3. Abertura Bucal

- Pré- operatório _____
- Pós-operatório (24h): _____
- Pós-operatório (48h): _____
-Pós-operatório (72h): _____
-Pós-operatório (168h):_____

4. Efeitos Adversos:

Assinalar com um X, se o paciente sentiu algum dos efeitos adversos durante a tomada das medicações, argüir o paciente **após 72 horas da cirurgia**:

EFEITOS ADVERSOS:	**X**
a. Nenhum efeito colateral	
b. Tontura	
c. Náusea	
d. Vômito	
e. Dor estomacal ou outros desconfortos gastrointestinais	
f. Dor de cabeça	
g. Outros efeitos, relatar abaixo:	

UFMS

APÊNDICE C

FICHA DE AVALIAÇÃO ENTREGUE PARA OS SUJEITOS DA PESQUISA

Nome:_____Idade_____ **N.**

Data: ___/___/___ **Término da cirurgia: _____h_____**

Dente: 38 ( ) 48 ( )

Protocolo empregado**: Tratamento 1 ( ) Tratamento 2 ( )**

1. Anote o horário que acabou a anestesia (não¨formiga ¨mais) ____:____

2. Após **terminado o efeito da anestesia**, o que você sentiu?

( ) Não estou sentindo dor.

( ) Estou sentindo certo desconforto, mas não vou tomar remédio para dor.

( ) A dor esta incomodando. Vou tomar um comprimido para dor.

( ) Estou sentindo muita dor. Vou tomar o remédio para dor e senão passar a dor, vou avisar o dentista.

3. Assinale com **X**, a sua sensação de dor nas **2, 6, 12 e 24** horas após a cirurgia:

Horário: _____:_____ 2 HORAS

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma Dor	Pouca dor			Dor moderada			Dor Grande		Dor insuportável	

Horário: _____:_____ 6 HORAS

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma Dor	Pouca dor			Dor moderada			Dor Grande		Dor insuportável	

Horário: _____:_____ 12 HORAS

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma Dor	Pouca dor			Dor moderada			Dor Grande		Dor insuportável	

Horário: _____:_____ 24 HORAS

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma	Pouca dor			Dor moderada			Dor Grande		Dor insuportável Dor	

4. Marque a hora e o dia em que **você teve necessidade** de consumir o **analgésico** (dipirona sódica - comprimido branco) com a finalidade de ``parar`` a dor.

1˚ Comprimido de analgésico Horário: _____:_____ **Dia:** _____	**6˚ Comprimido de analgésico Horário:** _____:_____ **Dia:** _____
2˚ Comprimido de analgésico Horário: _____:_____ **Dia:** _____	**7˚ Comprimido de analgésico Horário:** _____:_____ **Dia:** _____
3˚ Comprimido de analgésico Horário: _____:_____ **Dia:** _____	**8˚ Comprimido de analgésico Horário:** _____:_____ **Dia:** _____
4˚ Comprimido de analgésico Horário: _____:_____ **Dia:** _____	**9˚ Comprimido de analgésico Horário:** _____:_____ **Dia:** _____
5˚ Comprimido de analgésico Horário: _____:_____ **Dia:** _____	**10˚ Comprimido de analgésico Horário:** _____:_____ **Dia:** _____

5. Anote quantos comprimidos do analgésico, **no total**, você tomou após a cirurgia: _____.

6. O que você achou deste tratamento para a dor, empregado nesta cirurgia?

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

APÊNDICE D

Ficha de Controle dos Fármacos de acordo com o Lado operado

(Destinada aos Auxiliares da Pesquisa)

Tratamento 1 Fármaco 1

Tratamento 2 Fármaco 2

Paciente	Dente removido – Fármaco	Paciente	Dente removido – Fármaco
1	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1	16	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2
2	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2	17	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1
3	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2	18	38 – Tratamento 1 48 – Tratamento 2
4	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2	19	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1
5	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1	20	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1
6	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2	21	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1
7	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2	22	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2
8	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2	23	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1
9	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1	24	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2
10	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1	25	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1
11	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2	26	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1
12	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1	27	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1
13	38 – Tratamento 1 48 – Tratamento 2	28	38 – Tratamento 2 48 – Tratamento 1
14	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2	29	38 - Tratamento 1 48 – Tratamento 2

APÊNDICE E

ORIENTAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS AO SUJEITO DA PESQUISA

Antes da cirurgia:

- Não tome bebidas alcoólicas no dia marcado para a cirurgia;
- Evite exercícios físicos exagerados no dia da cirurgia;
- Alimente-se normalmente, até 2 horas antes do horário da consulta;
- Se vista de forma a ficar confortável.

Após a cirurgia:

1) Gelo: Compressas de gelo, sob pressão, na área operada por 20min de 2 em 2 horas, nas primeiras 24h.

2) Dieta: Alimentação líquida/pastosa FRIA, hiperprotéica e hipercalórica, nas primeiras 24h.
Alimentação líquida/pastosa, hiperprotéica e hipercalórica, por 5 dias.

3) Higiene oral: Escovação normal, mas com critério no local operado.

- Bochechos com 10ml de Digluconato de Clorexidina 0,12% 12 em 12 horas, por 1 minuto – **Início: 24 horas após a cirurgia e Término: no Sétimo dia após a cirurgia.**

4) Repouso:

- Evitar exercícios físicos e mentais.
- Mantenha sempre a cabeça mais elevado com o corpo (travesseiro alto).
- Não se expor ao sol.
- Não fumar e não beber nada que contenha álcool.
- Evite falar muito.

5) Demais recomendações:

- Retirar a gaze protetora da boca após vinte minutos;
- Não faça movimentos de sucção;
- Não toque o local da ferida com os dedos ou qualquer objeto;
- Não deixe de se alimentar, preferindo uma alimentação líquida ou pastosa (sucos de frutas, sorvetes cremosos, iogurtes, vitaminas, caldos e sopas após resfriar);
- Em casos de sangramento maior que o considerado normal, comprimir o local com um rolo de gaze, durante aproximadamente dez minutos. Se depois de tomadas essas providências não houver melhora, entre em contato com o pesquisador.

Observações:

O comprimido **analgésico** só deve ser tomado se houver dor após terminar os efeitos da anestesia local. **Apenas se a dor persistir** deverá ser tomado um novo comprimido analgésico, respeitando, porém um **intervalo mínimo de 6 horas entre eles.**

Qualquer dúvida ou necessidade, entre em contato pelos telefones (67) 9297-8925; (67) 8421-7906; (67) 3027-4250 (à noite).

APÊNDICE F

AVALIAÇÃO CLÍNICA – ANAMNESE

Especialista em CTBMF – Mestranda Janayna Gomes Paiva Oliveira CRO-MS 3637

I. IDENTIFICAÇÃO

Nome:		Data :
Filiação:		
Data de Nascimento: / /	Gênero (M) (F)	Peso:
Profissão:	Escolaridade:	
RG:	CPF:	
Endereço:		
Bairro:	Fone residencial:	Comercial:
Celular:	E-mail:	
Em caso de urgência chamar por:		
Celular:		

II. ANAMNESE

1. Você está sob tratamento no momento..... SIM NÃO

a) Se estiver, qual a condição está sendo tratada?_____

3. Você já teve alguma doença importante ou já fez alguma cirurgia?..... SIM NÃO

a) Se positivo, qual a doença ou cirurgia_____

4. Você já foi hospitalizado nos últimos 5 anos..... SIM NÃO

a) Qual o motivo?_____

5. Você tem ou teve algum dos seguintes problemas:

a) Febre reumática ou doença cardíaca reumática..... SIM NÃO

b) Endocardite bacteriana.....SIM NÃO

c) Anormalidades cardíacas desde o nascimento.....SIM NÃO

d) Doenças cardiovasculares? (Hipertensão, cardiopatias) Qual? ..... SIM NÃO

Faz uso de medicação? Qual?_____

e) Convulsões..... SIM NÃO

Faz uso de medicação anticonvulsivante..... SIM NÃO

Qual?_____

f) Diabetes..... SIM NÃO

Qual tipo: Insulino-dependente ( ) ou Não-insulino-dependente ( ) Está controlado..... SIM NÃO

g) Hepatite, icterícia ou doença hepática (cirrose)..... SIM NÃO

h) Artrite ou outro problema articular.....SIM NÃO

i) Úlcera, gastrite estomacal, ou outras doenças gastrointestinais..... .....SIM NÃO

j) Problemas renais.....SIM NÃO

k) Doenças pulmonares (asma brônquica, bronquite).....SIM NÃO

l) Tuberculose..... SIM NÃO

m) Doenças venéreas (HIV, sífilis, etc)..... SIM NÃO

n) É fumante ou mastiga tabaco..... SIM NÃO

o) Faz uso freqüente de bebidas alcoólicas..... SIM NÃO

p) Você está grávida ou notou ausência de algum ciclo menstrual..... SIM NÃO

r) Você está amamentando no momento?..... SIM NÃO

q) Faz uso de anticoncepcional? Qual?..... SIM NÃO

s) Você tem alguma doença, condição ou problema não listado acima que o dentista deve saber? SIM...NÃO

6. Você já teve algum sangramento anormal associado com extrações prévias, cirurgia ou trauma? SIM...NÃO

a) Se positivo, o sangramento ocorreu em continuidade ao ato operatório? ou houve espaço de tempo entre um evento e outro? Em continuidade ( ) Com espaços de tempo ( ) Não sabe ( )

b) Quando você se corta sai muito sangue? Dura mais que 5 min?..... SIM NÃO

c) Você tem hematomas com freqüência (suspeita de hemofilia ou fragilidade capilar)..SIM NÃO

d) Você já precisou de transfusão de sangue..... SIM NÃO

e) Você tem alguma desordem sangüínea, tal como anemia..... SIM NÃO

7. Você já fez cirurgia ou radiação para tratamento de tumor, câncer ou outra condição na região da cabeça e pescoço..... SIM NÃO

8. Você está fazendo uso de alguma droga ou medicamento..... SIM NÃO

9. Você está tomando algum dos seguintes medicamentos:

a) Antidepressivos (paroxetina, fluoxetina, amitriptilina)..... SIM NÃO

b) Antibióticos ou drogas à base de sulfa..... SIM NÃO

c) Anticoagulantes (incluindo ácido acetilsalicílico - AAS®, outros)..... SIM NÃO

d) Drogas para pressão alta (ex. Captopril)..... SIM NÃO

e) Cortisona (esteróides)..... SIM NÃO

f) Tranqüilizantes (benzodiazepínicos)..... SIM NÃO

g) Insulina, tolbutamida ou similares (medicação antidiabética)..... SIM NÃO

h) Nitroglicerina (anti-anginosos, angina de peito)..... SIM NÃO

i) Anti-histamínico..... SIM NÃO

j) Terapia com hormônio..... SIM NÃO

l) Outros_____

10. Você é alérgico ou já teve reação adversa a:

a) Anestésicos locais (lidocaína, prilocaína, mepivacaína, articaína)..... SIM NÃO

b) Anti-inflamatórios (esteroidais ou não-esteroidais)..... SIM NÃO

c) Penicilina ou outro antibiótico..... SIM NÃO

d) Aspirina..... SIM NÃO

e) Iodados ou contrastes para raio X..... SIM NÃO

f) Codeína ou outros narcóticos opiódes..... SIM NÃO

g) Outros_____

- Certifico que as informações prestadas são VERDADEIRAS –

_____

Assinatura do sujeito da pesquisa