



FABIANO CAPATO DE BRITO

**ANALGESIA PREEMPTIVA EM CIRURGIAS DE IMPLANTES DENTÁRIOS:
ESTUDO COMPARATIVO COM DEXAMETASONA E CETOROLACO**

Piracicaba

2014



Faculdade Estadual de Campinas
Faculdade de Odontologia de Piracicaba

FABIANO CAPATO DE BRITO

**ANALGESIA PREEMPTIVA EM CIRURGIAS DE IMPLANTES DENTÁRIOS:
ESTUDO COMPARATIVO COM DEXAMETASONA E CETOROLACO**

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

Orientador: PROF. DR. EDUARDO DIAS DE ANDRADE

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pelo aluno FABIANO CAPATO DE BRITO e orientada pelo PROF. DR. EDUARDO DIAS DE ANDRADE.

ASSINATURA DO ORIENTADOR

Piracicaba

2014

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

B777a Brito, Fabiano Capato de, 1976-
Analgésia preemptiva em cirurgias de implantes dentários : estudo comparativo com dexametasona e cetorolaco / Fabiano Capato de Brito. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2014.

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

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

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Preemptive analgesia in dental implant surgery : comparasion with dexamethasone and ketorolac

Palavras-chave em inglês:

Pain

Dexamethasone

Ketorolac

Área de concentração: Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica

Titulação: Doutor em Odontologia

Banca examinadora:

Francisco Carlos Groppo [Orientador]

José Ranali

Rogério Heládio Lopes Motta

Marcio de Moraes

Antonio Vicente de Souza Pinto

Data de defesa: 14-02-2014

Programa de Pós-Graduação: Odontologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de Doutorado, em sessão pública realizada em 14 de Fevereiro de 2014, considerou o candidato FABIANO CAPATO DE BRITO aprovado.

Prof. Dr. FRANCISCO CARLOS GROPPPO

Prof. Dr. ROGÉRIO HELÁDIO LOPES MOTTA

Prof. Dr. ANTONIO VICENTE DE SOUZA PINTO

Prof. Dr. MARCIO DE MORAES

Prof. Dr. JOSÉ RANALI

RESUMO

A analgesia preemptiva é um regime analgésico instituído previamente ao estímulo nocivo, com o objetivo de prevenir a hiperalgesia inflamatória e o subsequente estímulo que amplifica a dor no sistema nervoso central. Para aplicá-la na clínica cirúrgica odontológica, alguns fármacos com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias têm sido avaliados, todavia com resultados ainda conflitantes. Por este motivo, propôs-se investigar, de forma comparativa, a analgesia preemptiva com dexametasona ou cetorolaco em cirurgias implantodônticas. Para tal, foram selecionados 33 indivíduos de ambos os gêneros, ASA I, que necessitavam de reabilitação bucal por meio da instalação de implantes dentários na região posterior da maxila ou mandíbula. Por ocasião da primeira ou da segunda intervenção, os voluntários foram tratados de maneira randomizada, com uma única dose de dexametasona 4 mg (via oral) ou cetorolaco 10 mg (via sublingual), administrada uma hora antes do início da cirurgia. A analgesia preemptiva foi avaliada pelo período de tempo compreendido entre o término do procedimento cirúrgico e o momento exato da tomada do primeiro comprimido do analgésico de resgate (paracetamol 750 mg), na fase pós-operatória. Os sujeitos da pesquisa também foram orientados a expressar a presença ou não de dor, e sua intensidade, no período das primeiras 12 horas pós-operatórias, na forma de uma escala analógica visual. Os dados foram tratados estatisticamente pelo teste de Wilcoxon, com nível de significância de 5%. Considerando o tempo decorrido entre a administração dos fármacos e a tomada do primeiro comprimido de analgésico, ou não, foi possível observar que não houve diferença estatisticamente significativa (Wilcoxon, $p = 0,0596$) entre o cetorolaco (mediana = 3,6 h) e a dexametasona (mediana = 2,75 h). Também não houve diferença na incidência e na intensidade de dor no período das primeiras 12 horas pós-operatórias, se comparados os tratamentos ($p = 0,7610$). Concluiu-se que a dexametasona e o cetorolaco promovem analgesia preemptiva de forma similar em cirurgias de instalação de implantes dentários.

Palavras-chave: dor, analgesia preemptiva, dexametasona, cetorolaco.

ABSTRACT

Preemptive analgesia is an analgesic regimen instituted prior to the noxious stimulus, in order to prevent inflammatory hyperalgesia and subsequent stimulus that amplifies pain in the central nervous system. To apply it in clinical dental surgery, drugs that have analgesic and anti-inflammatory properties have been studied, but the results are still conflicting. For this reason, we proposed to investigate, in a comparative way, preemptive analgesia with dexamethasone or ketorolac in surgical installation of dental implants. To this end, we selected 33 individuals of both genders, ASA I, who needed oral rehabilitation using dental implants in the posterior maxilla or mandible. On the occasion of the first or second intervention, the volunteers were treated randomly with dexamethasone 4 mg orally or ketorolac 10 mg sublingual on a single dose one hour before the intervention. Preemptive analgesia was assessed for the period of time between the end of the surgical procedure and the exact time of taking the first tablet of analgesic rescue medication (paracetamol 750 mg) postoperatively. The subjects were also instructed to express the presence or absence of pain and its intensity within the first 12 postoperative hours in the form of a visual analog scale. The data were statistically analyzed using the Wilcoxon test, with the significance level of 5%. Considered the mean time elapsed between drug administration and the first tablet, it was observed that there was no statistically significant difference (Wilcoxon, $p = 0.0596$) between ketorolac (median = 3, 6 h) and dexamethasone (median = 2.75 h). There was no difference in the incidence and intensity of pain during the first 12 postoperative hours, when the treatments ($p = 0.7610$) were compared. It was concluded that dexamethasone and ketorolac promote preemptive analgesia in a similar manner to the installation of dental implant surgery.

Keywords: pain, preemptive analgesia, dexamethasone, ketorolac.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	xiii
AGRADECIMENTOS.....	xv
1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	04
2.1 Mecanismos da dor inflamatória	04
2.2 Regimes analgésicos.....	07
2.3 Dexametasona.....	10
2.4 Cetorolaco	13
3. PROPOSIÇÃO	17
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	18
4.1 Amostra	18
4.2 Critérios de Inclusão	18
4.3 Critérios de Exclusão	18
4.4 Materiais e medicamentos empregados.....	19
4.5 Tratamentos	19
4.6 Procedimentos cirúrgicos.....	20
4.7 Avaliação da analgesia preemptiva e da intensidade de dor.	21
4.8 Tratamento estatístico dos dados	22
5. RESULTADOS.....	24
6. DISCUSSÃO	30

7. CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS	37
ANEXO 1 – Certificado Comitê de Ética	45
ANEXO 2 – Declaração de Aprovação.....	46
ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	47

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa Moriza e aos meus filhos Mariana e Murilo. Amo muito vocês! São a razão por eu ter realizado este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, pois sem ele nada disso seria possível.

Agradeço primeiramente à Instituição, Faculdade de Odontologia da Unicamp, por me acolher durante estes anos de estudo e pelo privilégio de ter feito parte da minha história nela.

Agradeço ao Departamento de Anestesiologia, Farmacologia e Terapêutica Medicamentosa da Unicamp e seus respectivos funcionários.

Agradeço imensamente o Prof. Eduardo Dias de Andrade pelos ensinamentos, pela amizade, pela simplicidade em me fazer entender o que realmente significa ser um professor de uma forma real e sincera. Tenho certeza que minha admiração por ele ficará eternamente gravado em minha mente, pela forma de respeito e preocupação em fazer com que o aluno à sua frente realmente esteja entendendo aquilo que estejamos falando, além disso um amigo que mesmo passando por momentos difíceis em sua vida, sempre exibe de forma acolhedora aquele olhar de uma pessoa boa, que não mede esforços para ajudar ao próximo. Muito obrigado Mestre!

Agradeço o Professor Francisco Carlos Groppo por toda a ajuda desde o momento de minha dissertação de Mestrado e no convite feito por ele a mim em realizar este Doutorado. O Professor nada mais foi que um segundo orientador, sempre presente e amigo, me ajudando muito na fase antes e durante o curso. Devo muito ao Professor Francisco, pois com certeza sem ele eu não teria condições de finalizar mais este projeto tão importante de vida.

Agradeço imensamente aos professores Maria Cristina Volpato, Michele Leite, Pedro Rosalen, por todas as aulas, conversas, ensinamentos e pela gentileza que sempre fora dado a mim por todos eles.

Agradeço aos meus colegas de disciplinas e de trabalho Luis, Tiago Carvalho, Bruna, Felipe, Irlan, Ana Paula..., enfim por todos os momentos animados, tensos e parceiros que me ajudaram e torceram por mim.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais Jeovany e Helenice que me deram minha vida e caráter para que eu passar aos meus filhos e aos meus irmãos Fabricio e Frederico. Aos meus sogros José Carlos e Maria Aparecida, por torcerem e cuidarem dos meus em minhas ausências.

Obrigado aos meus amigos Leandro Pereira, Rogério Heládio, Juliana Ramacciato, Leonard Moreira e outros por sempre estarem me apoiando e incentivando.

Agradeço à Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic por me acolher como seu professor e por ter apoiado na realização deste trabalho com os pacientes e seu departamento de Implantodontia.

Agradeço aos pacientes voluntários da pesquisa avaliados no estudo.

1. INTRODUÇÃO

Os ensaios pioneiros de Branemark *et al.* (1969, 1977) e Schroeder *et al.* (1981), foram fundamentais para o melhor entendimento da fisiopatologia do tecido ósseo e do conceito de osseointegração. Isto proporcionou à implantodontia um lugar de destaque entre as especialidades da odontologia, apresentando atualmente altas taxas de sucesso na solução de problemas estéticos e funcionais.

As cirurgias de instalação de implantes dentários apresentam diferentes graus de complexidade e quase sempre requererem regimes farmacológicos individualizados, pois grande parte dos candidatos ao tratamento são pacientes de faixa etária avançada e portadores de algum tipo de doença sistêmica. (Andrade, 2005).

Como qualquer outra cirurgia bucal, a resposta inflamatória ao trauma tecidual também pode ser de menor ou maior magnitude. Nas cirurgias de instalação de implantes dentários, com descolamento tecidual mínimo, a reação inflamatória é discreta, geralmente autolimitada. Nesses casos, os pacientes podem acusar apenas certo desconforto ou dor de intensidade leve a moderada no período pós-operatório. Ao contrário, nas cirurgias implantodônticas cujo descolamento tecidual é extenso, a resposta inflamatória pode se tornar, paradoxalmente, mais agressiva do que protetora, acarretando dor intensa e edema que pode até mesmo limitar as atividades diárias dos pacientes (Andrade, 2005).

Algumas estratégias farmacológicas têm sido propostas para o controle da dor inflamatória, decorrente desta e de outras intervenções cirúrgicas odontológicas, com destaque para a analgesia preemptiva e a analgesia preventiva.

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

Estas modalidades terapêuticas têm por objetivo não somente prevenir a dor, mas também diminuir o consumo de analgésicos no período pós-operatório e, por consequência, seus possíveis efeitos adversos (Dionne, 2000).

No campo da odontologia, como exemplo, Pozos-Guillen *et al.* (2007), empregando as exodontias de terceiros molares inclusos como modelo de estudo, compararam a eficácia do tramadol, um analgésico opiáceo, administrado antes (analgesia preemptiva) ou imediatamente após a intervenção (analgesia preventiva). Não houve diminuição perceptível na intensidade de dor pós-operatória quando se administrou o tramadol previamente à cirurgia, no entanto, o consumo de analgésicos foi significativamente menor se comparado ao tratamento preventivo.

Diferentemente, Bridgman *et al.* (1996) testaram dois protocolos com o diclofenaco sódico, um anti-inflamatório não esteroide, administrando-o antes ou imediatamente após exodontias de terceiros molares inclusos. Ao final do ensaio, sugeriram que o diclofenaco não promove analgesia preemptiva, pelo fato dos voluntários não demonstrarem preferência por um dos protocolos.

Deve-se salientar que o conceito de analgesia preemptiva foi originado com base em estudos experimentais em animais. Em alguns ensaios clínicos, porém, o efeito preemptivo não está sempre presente ou claramente demonstrado. Talvez isto ocorra por três razões: diferenças entre modelos experimentais, laboratoriais e clínicos, falta de conhecimento da farmacologia das drogas empregadas e erros metodológicos. (Amantea *et al.*, 1999).

Essa dificuldade nos modelos experimentais se deve a vários fatores, dentre eles a efetividade na avaliação das drogas em estudos cruzados, ou seja a utilização de uma droga em ambos os lados da face, em duas situações cirúrgicas diferentes, em regiões onde a anatomia e técnica cirúrgica fossem equivalentes. Além disso, a formulação de um estudo que sugere aos pacientes a dificuldade em serem submetidos a duas cirurgias, dois períodos de recuperação e duas respostas nos questionários e seus respectivos problemas pós-operatórios, o que poderiam alterar a percepção de dor e conseqüentemente suas respostas seriam mais imprecisas. (Gutta *et al.* 2013)

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

Pode-se especular que o mesmo aconteça em relação às cirurgias de instalação de implantes dentários.

Isto serve de base para se empregar uma única dose de fármacos que apresentam meia-vida de eliminação mais longa, com o intuito de obter maior duração de ação analgésica. Um exemplo é a dexametasona, do grupo dos glicocorticóides, que possui meia-vida plasmática de aproximadamente 5 horas (Andrade, 2014).

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

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

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

Pode-se dizer que, em modelos clínicos na área odontológica, existem poucos estudos na literatura que demonstrem a analgesia preemptiva com o uso de corticosteroides ou de anti-inflamatórios não esteroides, empregados por vias enterais. Isto motivou a presente pesquisa, que pretendeu testar a hipótese de que a dexametasona (via oral) e/ou o cetorolaco (via sublingual) poderiam promover a analgesia preemptiva nas cirurgias de instalação de implantes dentários.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Mecanismos da dor inflamatória

A experiência da dor é muito variável entre indivíduos. A dor resulta da ativação de receptores sensoriais, chamados de nociceptores, os quais são especializados em detectar dano tecidual. No entanto, uma correlação direta entre a ativação de nociceptores e da experiência sensorial da dor nem sempre é aparente. Mesmo nos casos em que a gravidade da lesão é semelhante, as experiências de dor individuais podem variar drasticamente. O estado emocional, grau de ansiedade, experiências passadas e outros fatores podem aumentar ou diminuir a experiência da dor (Ossipov *et al* 2010).

Um conhecimento básico do sistema nervoso central e periférico é necessário para o entendimento do mecanismo da dor. De maneira geral, os mecanismos de dor estão relacionados ao corno dorsal do SNC, mas na dor orofacial, a relação ocorre entre o corno dorsal e o núcleo trigeminal no tronco encefálico (Merrill, 2001). As fibras sensitivas são divididas em mecanorreceptores A-beta e três tipos de fibras nociceptivas: fibras A-delta, fibras nociceptivas polimodais do tipo C e fibras nociceptivas silenciosas (Collins *et al.* 1960; Fields, 1987).

Como as fibras nociceptivas não têm terminações nervosas especializadas, elas são denominadas fibras aferentes. Os impulsos aferentes de todas estas fibras geram diferentes respostas e têm diferentes características, transitando pela periferia do sistema, através do gânglio trigeminal e da raiz do trigêmeo, entrando pela ponte e descendo através do trato trigeminal para entrar no núcleo trigeminal. Uma vez que as fibras tenham passado pela ponte, elas estarão no SNC (Merrill 2001).

Assim, na principal via somatossensorial da boca e face, os aferentes primários do nervo trigêmeo têm seus corpos celulares no gânglio trigeminal e se projetam para os neurônios de segunda ordem no complexo nuclear sensitivo do trigêmeo no tronco encefálico (CNSVT). Esses neurônios podem se projetar para os neurônios em níveis superiores do cérebro ou em regiões do tronco encefálico como os núcleos motores dos nervos cranianos. (Merrill 2001).

O núcleo trigeminal é subdividido em três partes: subnúcleo oral superior, subnúcleo interpolar médio e, na parte mais inferior, subnúcleo caudal. A maioria das sinapses das fibras de dor estão no subnúcleo caudal (Sessle, 1993). Eles recebem impulsos sensoriais convergentes das fibras nociceptivas aferentes primárias e de outros nervos cranianos e cervicais, como de outros centros do tronco encefálico ou centros superiores do SNC que propiciam parte do substrato para a modulação dos neurônios trigeminais.

A resposta aos estímulos nocivos pode ser modulada pela sua aplicação repetitiva, estimulando assim, nociceptores periféricos. A sensibilidade pode ser melhorada por vários fatores teciduais e mediadores inflamatórios liberados no decorrer da lesão tecidual. A resposta inicial ao estímulo nocivo é breve e se correlaciona com a dor aguda, bem localizada. A segunda fase da resposta é mais prolongada e está associada a uma região de crescimento de hipersensibilidade em torno do ponto onde o estímulo nocivo foi inicialmente aplicado (Fields, 1987).

Os nociceptores são receptores sensoriais que enviam sinais que causam a percepção da dor. Os envolvidos no processo da dor inflamatória são polimodais (sensíveis a diferentes tipos de estímulos) e de alto limiar de excitabilidade. Portanto um mínimo estímulo nociceptivo (mecânico, térmico ou químico) é incapaz de ativá-los, caso se encontrem em seu estado normal (Ferreira, 1990).

Os nociceptores podem se tornar ainda mais sensíveis aos estímulos nociceptivos (que causam dor), estado que recebe o nome de hiperalgesia (Willis, 1992). A hiperalgesia acontece através de dois eventos bioquímicos; a maior entrada de íons cálcio para o interior dos nociceptores e a estimulação da adenilato ciclase no tecido neuronal, que propicia o aumento dos níveis de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico). Como consequência, são gerados impulsos nervosos que chegam ao sistema nervoso central, amplificando e mantendo a sensação dolorosa (Ferreira, 1990).

Tais alterações bioquímicas são decorrentes da síntese contínua de mediadores químicos originários das células envolvidas no processo inflamatório. Estes mediadores são chamados genericamente de autacóides, substâncias naturais do organismo com estruturas químicas e distintas atividades fisiológicas e farmacológicas (Ferreira, 1990).

Assim, como subprodutos do metabolismo do ácido aracdônico, as prostaglandinas além de outros autacóides, tornam os nociceptores mais permeáveis à entrada de íons cálcio. Este evento dá início à sensibilização dos nociceptores, tornando-os suscetíveis ao menor estímulo (Andrade, 2014).

Toda vez que ocorre lesão tecidual, como ocorre na cirurgia de instalação de implantes dentários, o organismo dá início à resposta inflamatória. Isto é dado pela ativação de uma enzima chamada fosfolipase A₂, que irá atuar nos fosfolipídios das membranas das células envolvidas no processo inflamatório, liberando ácido araquidônico no citosol (Andrade, 2014).

No local da injúria, o ácido aracdônico é convertido em prostaglandina pela ação enzimática da cicloxigenase (COX). O Ácido aracdônico é também convertido em leucotrienos pela 5-lipoxigenase.

A COX1 produz prostaglandina que possui um papel organizador no parênquima renal, mucosa gástrica, plaquetas e outros tecidos. Isto auxilia na manutenção das funções normais. A inibição da COX1 é responsável pela toxicidade gastrointestinal. Além disso a COX2 está presente em pequenas quantidades na maioria dos tecidos. Isto é expressado primariamente nos locais da inflamação e na produção de prostaglandinas que estão envolvidas na inflamação. Adicionalmente a COX2 possui um papel de inibição da dor no SNC (Merrill, 2001).

O controle adequado da dor pós-operatória em Odontologia é ainda um desafio para os profissionais que lidam com procedimentos cirúrgicos de diferentes graus de invasividade. É importante ressaltar que há dois componentes distintos que interagem na percepção e na resposta à dor: o componente somático, caracterizado pelos fenômenos bioquímicos que ocorrem no local da lesão, conforme descrito acima e o componente psíquico, inerente ao estado emocional do paciente, que pode ser influenciado por suas experiências pregressas (Ranali *et al.*, 2005).

A intensidade da dor pós-operatória depende de fatores como o tipo e duração da cirurgia, extensão e natureza da lesão tecidual, atividade farmacológica dos agentes escolhidos, analgesia adicional durante e/ou após a intervenção. (Aida *et al.*, 1999; Katz, 2001; McCartney, 2002).

2.2 Regimes analgésicos

Ainda não há unanimidade quanto ao regime farmacológico mais indicado para o controle da dor pós-operatória nas cirurgias de instalação de implantes dentários. Um destes regimes é a chamada analgesia preemptiva.

Analgesia preemptiva é definida como um tratamento antinociceptivo que previne o estabelecimento de um processamento alterado de impulsos aferentes, que levaria à amplificação da dor. Portanto, a proposta da analgesia preemptiva não é simplesmente reduzir a intensidade dos estímulos nociceptivos e controlar a dor intra e pós-operatória, embora estes objetivos sejam obviamente esperados. A hipótese é de que a transmissão do estímulo nocivo da periferia (provocada pela incisão e eventos intra-operatorios nocivos subsequentes) para a medula espinhal induz um estado prolongado de sensibilização neural central ou hiperexcitabilidade.

A analgesia preemptiva pode ser entendida como um tratamento antinociceptivo que pode impedir ou diminuir o processamento central da entrada de impulsos nervosos aferentes, a partir do local da lesão. Para obtê-la, é necessário estabelecer um nível eficaz de antinocicepção antes do trauma tecidual, mantendo-se o efeito analgésico no período pós-operatório para prevenir a sensibilização central durante a fase inicial do processo inflamatório (Kelly *et al.*, 2001).

Na clínica odontológica, alguns profissionais tratam a dor pós-operatória somente após sua manifestação, sendo que talvez o mais correto fosse pensar em preveni-la (Andrade, 2014). Atualmente, são descritos dois regimes analgésicos para a prevenção da dor inflamatória aguda. Destes, a analgesia “preventiva” é o mais conhecido, quando o regime analgésico é instituído logo após a lesão tecidual, porém antes do início da sensação dolorosa (Dionne, 2000). Diferentemente, na analgesia “preemptiva”, o regime analgésico tem início antes do estímulo nocivo, com o intuito de prevenir a hiperalgesia (sensibilização dos nociceptores) e o subsequente estímulo que amplifica a dor (Gottschalk & Smith, 2001).

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

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

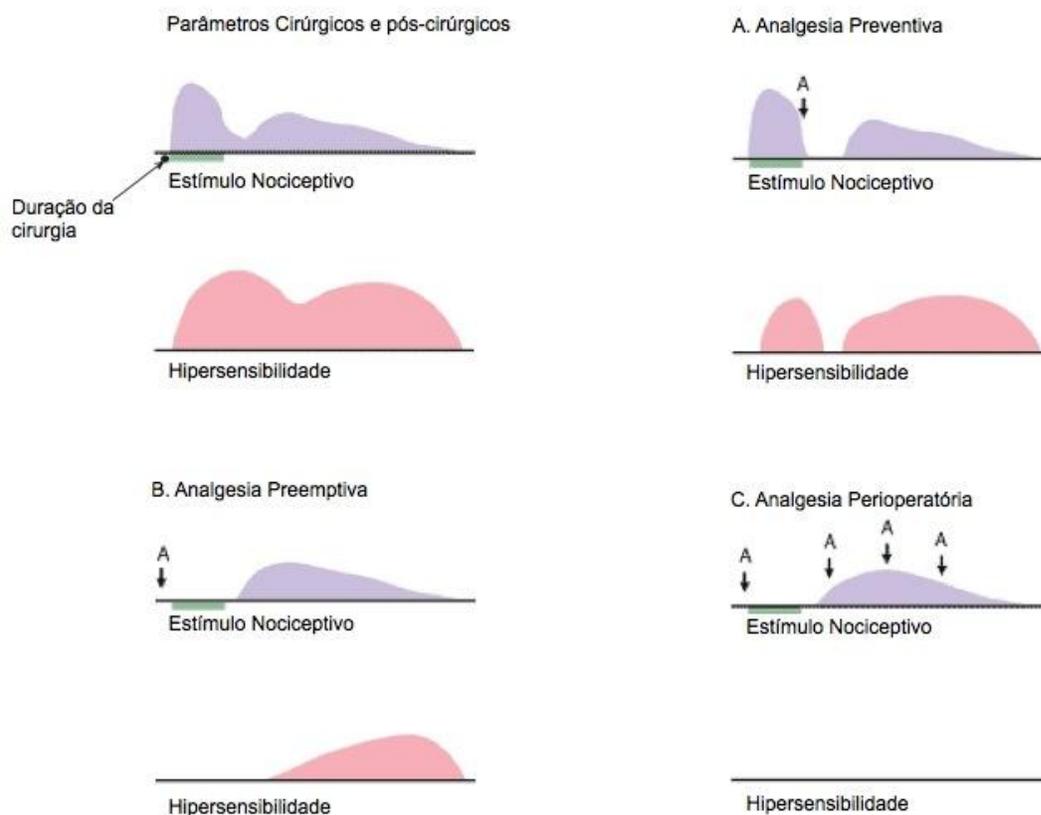


Figura 1. Hipersensibilidade em resposta ao estímulo nociceptivo, em condições normais e com o emprego da analgesia preventiva (A), preemptiva (B) e periooperatória (C). Fonte: adaptado de Woolf & Chong, 1993.

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

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

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

Para se evitar falhas na analgesia preemptiva, é necessário adequar o exato momento da tomada do analgésico em relação ao início da cirurgia, com base na meia vida plasmática do fármaco empregado (Pasqualucci, 1998). Da mesma forma, a analgesia perioperatória só será eficaz se forem mantidas as doses do analgésico no período pós-operatório imediato, em intervalos regulares (Katz *et al.*, 1992; Woolf & Chong, 1993).

A analgesia preemptiva ou preventiva pode ser obtida por meio de diferentes “ferramentas” farmacológicas que atuam direta ou indiretamente nos complexos mecanismos da dor. Dentre estas ferramentas, destacam-se os anestésicos locais, analgésicos e anti-inflamatórios (Gottschalk & Smith, 2001).

A analgesia preemptiva é um regime cuja ênfase diz respeito ao fenômeno fisiopatológico que deve ser prevenido: a alteração do processamento sensorial. Portanto, preemptivo não significa simplesmente "antes da incisão." Um bloqueio aferente

insuficiente pode não ser preemptivo, mesmo se for administrado antes da incisão (Ong *et al.*, 2005).

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

2.3 Dexametasona

Ensaio clínico já foram realizados na tentativa de se encontrar o “medicamento ideal” para prevenir e controlar o edema e a dor pós-operatória, decorrente de intervenções cirúrgicas odontológicas mais invasivas. Dentre os fármacos avaliados para esta finalidade, destacam-se os corticosteroides, que há mais de 50 anos vem sendo empregados no controle de diferentes situações clínicas, particularmente naquelas caracterizadas por manifestações inflamatórias.

Estudos sobre a farmacocinética dos corticosteroides mostram que eles são rapidamente absorvidos por quase todas as vias de administração. Atravessam as membranas celulares por meio de difusão e combinam-se com proteínas receptoras no citoplasma das células-alvo, formando um complexo corticoide-receptor. Este complexo sofre uma transformação estrutural e adquire a capacidade de penetrar no núcleo da célula. Uma vez no núcleo, o complexo liga-se reversivelmente a locais específicos da cromatina, induzindo uma modificação na transcrição do RNA_m e a síntese de novas proteínas. Estas proteínas neoformadas, genericamente denominadas lipocortinas, podem explicar as ações e efeitos dos corticosteróides (Johnson *et al.*, 1982; Claman, 1983; Di Rosa *et al.*, 1985).

O mecanismo principal de ação antiálgica e anti-inflamatória dos corticosteroides pode ser explicado de seguinte forma. O ácido araquidônico é um constituinte normal dos fosfolipídios da membrana das células. Quando há lesão tecidual, ocorre a ativação da enzima fosfolipase A₂, que atua nos fosfolipídios das membranas celulares, liberando ácido araquidônico no citosol. Este ácido pode ser metabolizado por duas vias distintas: a da cicloxigenase, que pode gerar diferentes produtos finais, como as

prostaglandinas, a prostaciclina e as tromboxanas. Pela outra via de metabolização, a da lipoxigenase, são gerados os leucotrienos. As lipocortinas, cuja síntese é induzida pelos corticosteróides, inibem de forma seletiva a enzima fosfolipase A₂ e, conseqüentemente, a geração de substâncias pró-inflamatórias como as prostaglandinas e leucotrienos (Claman, 1983; Vane & Botting, 1998).

Os corticosteroides suprimem fenômenos agudos da inflamação, como a vasodilatação, quimiotaxia e atividade fagocitária, deposição de fibrina, e também manifestações inflamatórias crônicas, como neovascularização, proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno. Além da síntese e/ou liberação dos metabólitos do ácido araquidônico, eles também inibem o fator de ativação plaquetária (PAF), o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-1 (Nobuhara *et al.*, 1993).

A dexametasona é um corticosteroide sintético, que apresenta uma atividade anti-inflamatória 25 a 40 vezes maior do que o hormônio cortisol e nenhuma atividade mineralocorticoide. Os efeitos anti-inflamatórios de 0,75 mg de dexametasona são equivalentes aos observados com 0,6 mg de betametasona, 4 mg de triamcinolona ou metilprednisolona, 5 mg de prednisolona e 20 mg de hidrocortisona (Katzung, 1995). Quando empregada em doses baixas e durante um curto intervalo de tempo, a dexametasona é desprovida de efeitos supressivos sobre as glândulas suprarrenais (Grossi *et al.*, 2007).

Alexander & Thronson (2000) e posteriormente Kim (2009), fizeram uma cuidadosa revisão sobre o uso dos corticosteroides em cirurgias de remoção de terceiros molares mandibulares, citando vários ensaios que demonstram a eficácia da dexametasona no controle do edema e da dor pós-operatória (Skjelbred & Lok sken, 1982; Seymour & Walton, 1984; Pedersen, 1985; Montgomery *et al.*, 1990; Neupert *et al.*, 1992; Baxendale *et al.*, 1993; Schmelzeisen & Frolich, 1993).

Embora estas revisões tenham abrangido praticamente os últimos 30 anos, são encontrados poucas referências sobre o emprego de corticosteroides em cirurgias de implantes dentários (Quintana, 2002; Alexander & Thronson, 2000; Kim, 2009). Mesmo nos dias de hoje, são raros os dados disponíveis acerca do uso dos corticosteroides em implantodontia, talvez pelo pressuposto de que essas fármacos poderiam interferir

negativamente no processo de osseointegração dos implantes, o que contradiz os resultados de trabalhos experimentais realizados em animais.

Num estudo experimental, foram avaliados os efeitos da dexametasona sobre o processo de osseointegração em ratos. Foram instalados implantes laminares na tíbia dos animais, que receberam 120 mg/kg/dia do corticosteroide, por 28 dias (14 dias antes e 14 dias após a implantação). Após esse período, os animais foram sacrificados, as tíbias removidas e analisadas por meio de radiografias e cortes histológicos. Os resultados mostraram que a osteogênese perimplantar foi mais significativa nos animais que receberam a dexametasona em comparação com os animais do grupo controle, tratados com solução salina. Os autores sugerem que concentrações fisiológicas de corticosteroides podem estimular a neoformação óssea e que, na presença da dexametasona, observa-se um aumento da atividade da fosfatase alcalina e da produção de AMPc e, paralelamente, inibição da atividade osteoclástica (Werner & Tessler, 1996).

Em coelhos, foram avaliados a influência de corticosteroides sobre a osseointegração de implantes de titânio, instalados na mandíbula e tíbia. Os animais foram tratados com prednisolona (10 mg/kg/dia), por 4 dias, previamente à inserção dos implantes, e por mais 30 a 60 dias após a instalação. Não foram encontradas diferenças na densidade óssea e força necessária para a remoção dos implantes da mandíbula dos animais desse grupo, comparado ao controle (sem tratamento), demonstrando que os corticosteroides, mesmo quando administrados de forma crônica, não afetam a osseointegração de implantes na mandíbula (Fujimoto *et al.*, 1998).

Em humanos, Quintana-Gomes (2002) tratou 40 indivíduos submetidos a cirurgias de implantes dentários com 4 mg de betametasona (de potência similar à dexametasona), em dose única, via oral, uma hora antes da intervenção, sem nenhum caso de insucesso associado à falta de osseointegração do implante e os efeitos analgésicos.

Mesmo em casos de disestesia persistente (dor espontânea ou provocada após a colocação de implantes dentários), a infiltração local de uma mistura de anestésico local com dexametasona reduz a dor na região, sem comprometer os processos de reparo e de osseointegração (Wright, 2011).

Nas exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos, a dexametasona administrada uma hora antes da cirurgia, na dose única de 8 mg, mostrou maior eficácia no regime de analgesia preemptiva, se comparada ao uso do diclofenaco sódico (50 mg) ou placebo (Simone *et al.*, 2013), mostrando também efeito superior se comparada ao tratamento com 40 mg de metilprednisolona (Alcântara *et al.*, 2013)

Em relação a possíveis complicações na utilização dos corticosteróides utilizados na odontologia, segundo Longui (2001), seriam contraindicações absolutas para terapia com corticosteroides aos pacientes portadores de hipersensibilidade aos componentes das fórmulas (raro), infecções fúngicas sistêmicas e tuberculose ativa. Também deve se ter precaução da sua utilização em gestantes, lactantes, diabéticos, hipertensos, cardiopatas, portadores de úlcera péptica ou de asma brônquica, pacientes imunodeprimidos e naqueles com infecção bacteriana aguda.

2.4 Cetorolaco

Na clínica odontológica, os anti-inflamatórios não esteroides (Aines) são indicados para o controle da dor e edema decorrentes de procedimentos invasivos, sendo comumente empregados por via oral ou sublingual (Roszkowski *et al.*, 1997).

O cetorolaco é um Aine que exibe um potente efeito analgésico e uma moderada atividade anti-inflamatória. Uma vez no plasma, sua ligação proteica é de 99%, sendo metabolizado no fígado por conjugação glicurônica e excretado na urina (91,4%) e pequena parte nas fezes. Sua concentração plasmática máxima após injeção IM é alcançada após 50 min, e o tempo de meia vida é mais de 6 horas, dependendo da idade do paciente (Wright & Smith, 2004).

Para efeito comparativo, a Tabela 1 traz alguns dados do perfil farmacológico do cetorolaco e dois outros Aines comumente empregados na clínica odontológica.

Tabela 1. Dados farmacológicos comparativos entre ibuprofeno, diclofenaco e cetorolaco (adaptado de Andrade, 2014).

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

Assim como os demais Aines, o cetorolaco previne a sensibilização dos nociceptores por meio da inibição da enzima cicloxigenase-2 (COX-2) e, por consequência, da síntese de prostaglandinas (Vane, 1998; Wright & Smith, 2004).

Por este motivo, há quem preconize a administração dos Aines previamente ao ato cirúrgico. Desta maneira, haveria tempo necessário para a absorção e estabelecimento de níveis séricos suficientes para que possam exercer sua ação durante o período trans-operatório e após cessar os efeitos da anestesia local (Serra & Muniz, 2002; Reuben & White, 2002; Jung *et al.*, 2005).

Na área médica, O'Hara *et al.* (1987) compararam os efeitos do cetorolaco 10, 30 e 90 mg com o os do sulfato de morfina via IM, no controle da dor pós-operatória moderada a severa em cirurgias abdominais e ortopédicas de 155 pacientes. Demonstrou que o cetorolaco 90 e 30 mg promoveram efeito analgésico superior à morfina 12 mg, no tempo de 4 horas após a injeção.

Stanski *et al.* (1990) relataram uma melhor eficácia analgésica do cetorolaco, quando comparado à meperidina no pós-operatório de cirurgias abdominais e ortopédicas em 125 pacientes. Os pacientes receberam 30 ou 90 mg de cetorolaco ou 50 ou 100 mg de

meperidina, onde os resultados demonstraram que obteve-se maior eficácia no uso do cetorolaco no alívio da dor pós-operatória.

No controle da dor pós-operatória em cirurgias de terceiros molares inclusos, Forbes *et al.* (1990) observaram que a administração de 10 mg de cetorolaco, via oral, foi superior à combinação de paracetamol e codeína. Em um segundo estudo, empregando o mesmo modelo, demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre as doses de 10 e 20 mg de cetorolaco e o ibuprofeno 400 mg.

Já Wright & Smith (2002), demonstraram a eficácia do cetorolaco na redução da dor pós-operatória em 65 mulheres submetidas à exodontia dos terceiros molares inclusos, quando empregado na dose única de 30 mg, por via IM quando comparado ao placebo.

Ong e Tan (2004) compararam o efeito analgésico preemptivo do tramadol 50 mg e do cetorolaco 30 mg, administrados por via intravenosa em exodontias de terceiros molares inclusos, demonstrando a melhor performance do cetorolaco em relação ao opioide.

Empregando o mesmo modelo da exodontia bilateral de terceiros molares mandibulares inclusos, que permite que cada sujeito se constitua no seu próprio controle, Ong et al. (2004) trataram um dos lados operados com cetorolaco 30 mg IV, antes da cirurgia, seguido por uma injeção de placebo após a intervenção. Na segunda intervenção, o tratamento foi inverso, ou seja, os voluntários receberam a injeção de placebo antes da cirurgia e cetorolaco 30 mg IV após o procedimento. Na intervenção na qual o cetorolaco foi empregado como medicação pré-operatória, o período de tempo decorrido para a tomada da medicação de resgate foi, em média, de 8,5 h, maior do que quando o medicamento foi administrado após a cirurgia (6 h, em média). Isto indica que o cetorolaco apresenta efeito preemptivo, ou seja, estende o período sem dor por aproximadamente 2 horas.

Mishra & Khan (2012) compararam a eficácia analgésica e a segurança do cetorolaco via oral em dose única e tramadol administrado no pré e pós-operatório em exodontia de terceiros molares. Cetorolaco e tramadol foram significativamente melhores do que o placebo no alívio da dor. A administração pós-operatória de tramadol foi mais

eficaz que a pré-operatória no alívio dor, ao passo que a administração pré-operatória de cetorolaco foi melhor do que a sua administração pós-operatória.

Neri *et al.* (2013) avaliaram a eficácia do cetorolaco sublingual contra tramadol sublingual na redução da dor associada com fratura ou deslocamento das extremidades em crianças. Ambos, cetorolaco sublingual e tramadol foram igualmente eficazes no tratamento da dor em 131 crianças com suspeita de fraturas ou luxações.

Isiordia-Espinoza *et al.* (2011) compararam a analgesia preemptiva da associação de cetorolaco (via oral) com tramadol ou placebo, os dois últimos através de injeção local submucosa, em exodontias de terceiros molares inclusos. Concluíram que o uso preemptivo de cetorolaco oral mais tramadol submucoso é uma boa alternativa para a prevenção da dor aguda neste tipo de intervenção.

Gutta *et al.* (2013) investigaram a analgesia preemptiva promovida pelo cetorolaco, comparado a um placebo, avaliando o período de tempo requerido para a tomada do primeiro comprimido do analgésico de resgate e a quantidade total de comprimidos consumidos dentro das primeiras 72 horas pós-operatórias. Os resultados mostraram que o cetorolaco estende a analgesia por um período de 2 horas, aumentando-se assim o intervalo para a tomada da medicação de resgate.

Em relação a possíveis complicações na utilização do cetorolaco ele é contraindicado para pacientes portadores de úlcera péptica ativa, com alterações da função hepática ou renal ou história de alergia à aspirina ou outros Aines. Não é recomendado durante a gravidez, lactação e em crianças com menos de 16 anos, devendo ser usado com precaução em pacientes asmáticos portadores de doença cardiovascular (Wright & Smith, 2002; Garcia 2005).

3. PROPOSIÇÃO

Propôs-se investigar, de forma comparativa, em cirurgias de instalação de implantes dentários, com baixo grau de invasividade, o regime de analgesia preemptiva com dexametasona ou cetorolaco e a influência destes medicamentos na incidência e intensidade de dor no período das primeiras 12 horas pós-operatórias.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Amostra

Foram incluídos no estudo 33 sujeitos, de ambos os gêneros, na faixa etária de 20 a 65 anos, edêntulos parciais, que necessitavam de reabilitação bucal por meio de implantes dentários, encaminhados à Disciplina de Implantodontia da Faculdade e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic.

A triagem foi feita pelo pesquisador, responsável pela anamnese e exame físico extra e intrabucal. Numa segunda visita foram solicitados exames de imagem (radiografias periapicais, telerradiografia lateral e panorâmica) e laboratoriais (hemograma, coagulograma e glicemia em jejum).

4.2 Critérios de Inclusão

- Indicação para cirurgia de colocação de 1 a 3 implantes na região posterior da mandíbula, em ambos os lados da face, ou seja lado direito ou esquerdo;
- Bom estado de saúde geral (ASA I), ou seja pacientes sem distúrbios sistêmicos que não faziam uso de nenhuma medicação que pudessem interferir em nosso estudo;
- Ausência de dor ou de sinais locais de infecção bucal;
- Apresentação de altura óssea mandibular entre 10 e 15 mm, medida a partir do canal alveolar à crista óssea superior.

4.3 Critérios de Exclusão

- Grávidas ou lactantes;
- Portadores de polipose nasal; asmáticos;
- História de alergia ou intolerância aos fármacos e outras substâncias ou materiais empregados na presente pesquisa;
- História do uso de medicamentos com propriedades analgésicas ou anti-inflamatória, no período de sete dias prévios à cirurgia.

Os voluntários foram informados a respeito de outras opções de tratamento reabilitador, métodos utilizados para executá-los e possíveis riscos do procedimento. Concordando em participar da pesquisa, os voluntários foram orientados a ler e assinar o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme a resolução no 196/96 do CONEP/MS (Anexo 2). A pesquisa foi devidamente submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP com o número do protocolo: 093/2012. (Anexo 1). O convite para participação na pesquisa foi feito verbalmente.

4.4 Materiais e medicamentos empregados

- a) Instrumental cirúrgico e material para a instalação de implantes dentários.
- b) Implantes de titânio hexágono externo (Conexão Sistemas de Prótese Ltda.), com 10 a 15 mm de comprimento e 3,75 a 4 mm de diâmetro.
- c) Soluções de digluconato de clorexidina 0,12% e 2% (manipuladas em farmácia).
- c) Lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 (Alphacaïne® DFL Ind. e Comércio S.A.).
- d) Amoxicilina - cápsulas 500 mg (Amoxil® - GlaxoSmithKline Ltda.).
- e) Dexametasona - comprimidos 4 mg (Decadron® - Aché Laboratórios Farm. S.A.).
- f) Cetorolaco - comprimidos 10 mg (Toragesic® - EMS Sigma Pharma Ltda.).
- g) Paracetamol - comprimidos 750 mg (Tylenol® - Johnson & Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos Para Saúde Ltda.).

4.5 Tratamentos

Foram realizadas duas cirurgias em cada paciente, onde em cada cirurgia foram instalados de 1 à 3 implantes dentários, cirurgias realizadas apenas em mandíbula nas regiões posteriores, afim de termos similaridades nas regiões anatômicas, tipos de ossos e técnicas cirúrgicas.

Os sujeitos da amostra receberam um dos seguintes tratamentos, por ocasião da primeira ou da segunda intervenção: um comprimido de dexametasona 4 mg, via oral, ou de cetorolaco 10 mg, via sublingual, ambos administrados uma hora antes da intervenção.

O estudo cruzado, aleatorizado, delineado de forma cega, ou seja, o voluntário e o operador não sabiam qual tratamento seria empregado (dexametasona ou

cetorolaco), apesar da via de administração ser diferente (oral ou sublingual). Para isso os medicamentos foram codificados como droga A ou B, administrados de forma aleatória por uma segunda pessoa, que não o operador, fora da sua presença no local. Ao final do experimento, os códigos foram quebrados, permitindo a identificação do tratamento empregado em cada sessão cirúrgica.

Não foram utilizados Benzodiazepínicos em nosso estudo, devido à dificuldade na modulação e gerenciamento dos pacientes quanto suas respostas precisas ao formulário no período pós operatório imediato. Da mesma forma a crioterapia foi excluída dos cuidados pós operatórios à fim dos pacientes sentirem exatamente o momento exato do início da dor no período pós operatório.

4.6 Procedimentos cirúrgicos

Todas as cirurgias de instalação de implantes dentários foram realizadas pelo mesmo operador, com experiência neste tipo de intervenção, seguindo as técnicas adotadas pela Disciplina de Implantodontia da Faculdade e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic.

Seguem, de forma pormenorizada, os procedimentos relacionados à profilaxia antibiótica cirúrgica, antissepsia, anestesia local e orientação dos cuidados pós-operatórios:

Antissepsia intrabucal: os voluntários foram orientados a bochechar com 15 mL de uma solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12%, de forma vigorosa, por aproximadamente 1 minuto.

Antissepsia extrabucal: foi realizada por meio da aplicação de uma solução aquosa de digluconato de clorexidina 2%.

Profilaxia antibiótica cirúrgica: os sujeitos da pesquisa receberam duas cápsulas de amoxicilina 500 mg, totalizando 1g, sendo orientados a tomá-las uma hora antes de cada procedimento cirúrgico (Peterson, 1996).

Anestesia local: foi empregado o bloqueio regional dos nervos alveolar e lingual, com complementação da anestesia do nervo bucal. Com o mesmo volume de anestésico em ambos os lados operados, não ultrapassando 3,6 ml (equivalente ao contido em 2 tubetes anestésicos), de uma solução de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000.

As cirurgias que excedessem o tempo de duas horas forma automaticamente excluidas da pesquisa, pois um período de tempo maior poderia significar um trauma cirúrgico aumentado.

Cuidados pós-operatórios: ao término da primeira e segunda cirurgia, além dos cuidados de rotina (que constam no Apêndice), os voluntários foram orientados a tomar um comprimido de paracetamol 750 mg, a cada 6 horas, como medicação analgésica de resgate, caso houvessem dor dentro de um período de 12 horas, ou seja , a partir do momento que o paciente sentisse dor ele realizaria a marcação do questionário e a partir dai ele iniciaria a medicação de 6 em 6 horas, medicação esta fornecida pelo pesquisador.

4.7 Avaliação da analgesia preemptiva e da intensidade de dor.

Para investigar a hipótese a qual a dexametasona e/ou o cetorolaco possuem a propriedade de promover analgesia preemptiva, foi avaliado o período de tempo decorrido a partir do término da intervenção (anotado imediatamente após os procedimentos de sutura dos tecidos moles e toailete final), e o exato momento da tomada (ou não) do primeiro comprimido do analgésico de resgate (paracetamol), no período pós-operatório.

Para tal, os voluntários receberam um protocolo de pesquisa para que pudessem anotar o horário do primeiro comprimido de paracetamol, já no ambiente domiciliar.

Horário exato do
término da cirurgia

_____h_____

Horário exato da tomada do
1º comprimido de analgésico

_____h_____

Neste mesmo protocolo constava uma Escala Analógica Visual (EAV), ilustrada a seguir, que consistia de uma linha horizontal com exatos 100 mm de extensão, com os dizeres nenhuma dor ou a pior dor possível em suas extremidades. Nesta linha horizontal, os sujeitos da pesquisa foram orientados a fazer um traço vertical para expressar a presença e a intensidade de dor que estavam sentindo, ao final do período das primeiras 12 horas pós-operatórias.

Nenhuma dor



A pior dor possível

A presença (e intensidade) de dor, assinalada pelos voluntários foram interpretadas dentro de intervalos, da seguinte forma, de acordo com Collins et al.(1997):

0 a 32 mm – nenhuma dor a dor leve

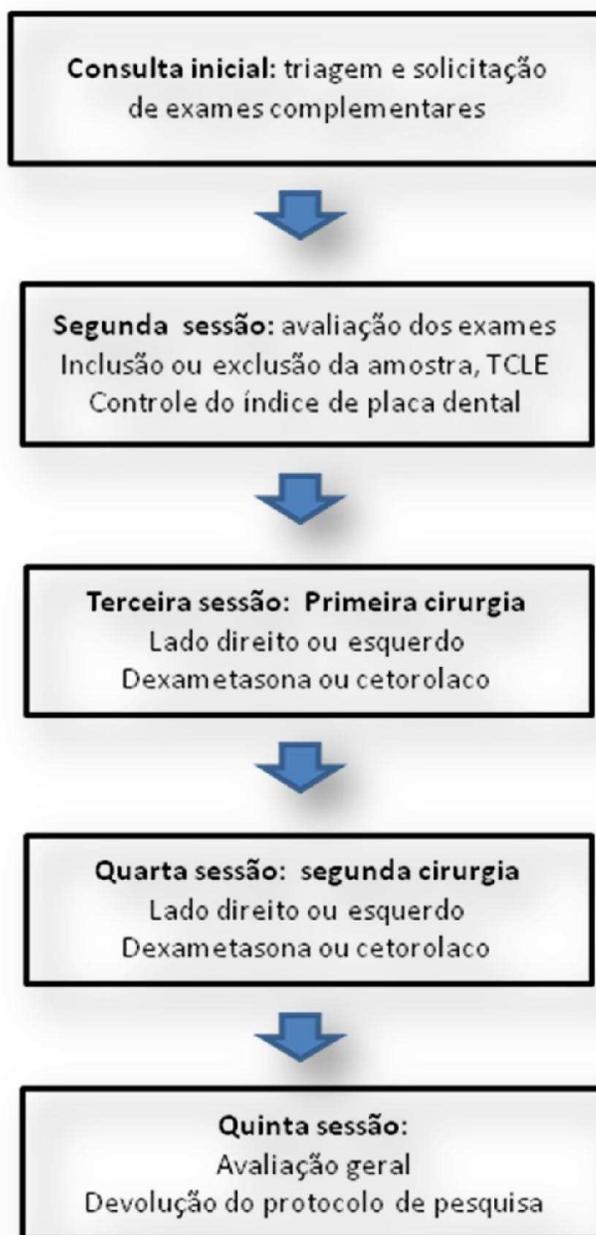
33 a 60 mm – dor moderada

61 a 100 mm – dor severa

4.8 Tratamento estatístico dos dados

A proporção entre gêneros foi comparada pelo teste do Qui-quadrado. O tempo médio para as cirurgias, além do período da analgesia preemptiva e a presença e intensidade de dor no período de 12 horas pós-intervenção foram analisados pelo teste de Wilcoxon. A influência do número de implantes e do gênero no tempo de cirurgia, tempo de analgesia e na EAV foi analisada pelo teste de Kruskal-Wallis. Para todos os testes foi considerado o nível de significância de 5%. Os pacotes estatísticos utilizados foram o BioEstat 5.0 e o GraphPad 6.0.

Para facilitar a compreensão, o delineamento da pesquisa é mostrado no esquema cronológico a seguir, entre as sessões foi aguardado um período de 20 dias entre a primeira e a segunda cirurgia:



5. RESULTADOS

Dos 33 voluntários previamente selecionados, 9 eram do gênero masculino e 24 do gênero feminino, na faixa etária de 25 a 65 anos. Houve maior proporção (Qui-quadrado, $p=0,0148$) de pessoas do gênero feminino (72,7%) do que do gênero masculino. Todos os sujeitos atenderam aos requisitos exigidos no protocolo de pesquisa, sendo incluídos na mesma.

Desta maneira, foram realizadas 66 intervenções cirúrgicas, duas em cada voluntário, com a colocação de 112 implantes dentários. A Tabela 1 traz a quantidade e distribuição relativa de implantes colocados nas 33 intervenções, em função do tratamento com dexametasona ou cetorolaco.

Tabela 1. Quantidade de implantes por sessão cirúrgica, em função do tratamento.

Quantidade de implantes	Cetorolaco	Dexametasona	Total
1	17 (51,5%)	13 (39,4%)	30 (45,5%)
2	10 (30,3%)	16 (48,5%)	26 (39,4%)
3	6 (18,2%)	4 (12,1%)	10 (15,2%)
Total	33 (100%)	33 (100%)	66 (100%)

Não houve diferença estatisticamente significativa (Qui-quadrado, $p=0,3138$) entre os tratamentos, considerando o número de implantes em cada cirurgia.

O tempo (mediana, 1º quartil - 3º quartil) necessário para as cirurgias de instalação dos implantes dentários, quando foi empregado o cetorolaco, foi de 60 (40 - 80) minutos, enquanto que para a dexametasona foi de 75 (50 - 90) minutos. Portanto, as cirurgias em pacientes tratados com a dexametasona despenderam mais tempo que as

tratadas com o cetorolaco sendo que mesmo assim tiveram uma efetividade equivalente (Wilcoxon, $p=0,0255$. Estes resultados estão representados na Figura 1.

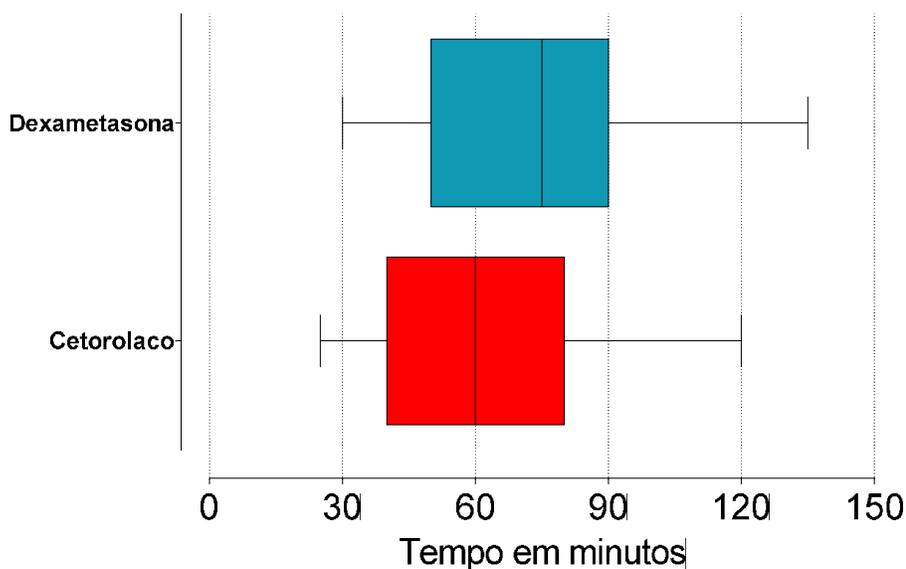


Figura 1. Tempo de duração de colocação de implantes nos voluntários sadios em função do tratamento. Barra central = mediana; caixa = 1º e 3º quartis; suíças = valores máximo e mínimo.

Quanto à analgesia preemptiva (período de tempo decorrido entre a administração das drogas testadas e a tomada do primeiro comprimido de analgésico de resgate), foi possível observar que não houve diferença estatisticamente significativa (Wilcoxon, $p = 0,0596$) entre o cetorolaco (mediana = 3,6 h) e a dexametasona (mediana = 2,75 h). A Figura 2 ilustra estes resultados.

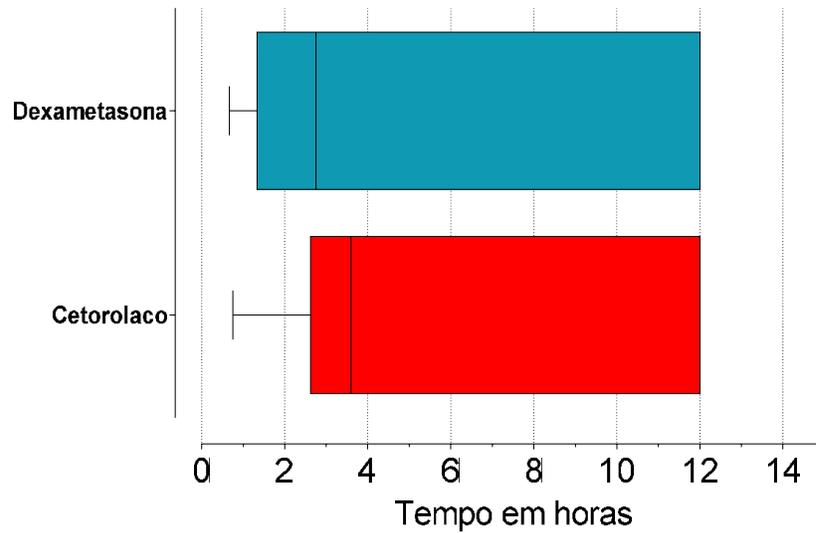


Figura 2. Tempo de analgesia em função do tratamento. Barra central = mediana; caixa = 1º e 3º quartis; suíças = valores máximo e mínimo.

Quanto à intensidade de dor no período das primeiras 12 horas pós-operatórias, avaliada por meio da Escala analógica visual, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,7610$) entre os tratamentos, ratificando os achados relativos ao tempo de analgesia (Figura 3).

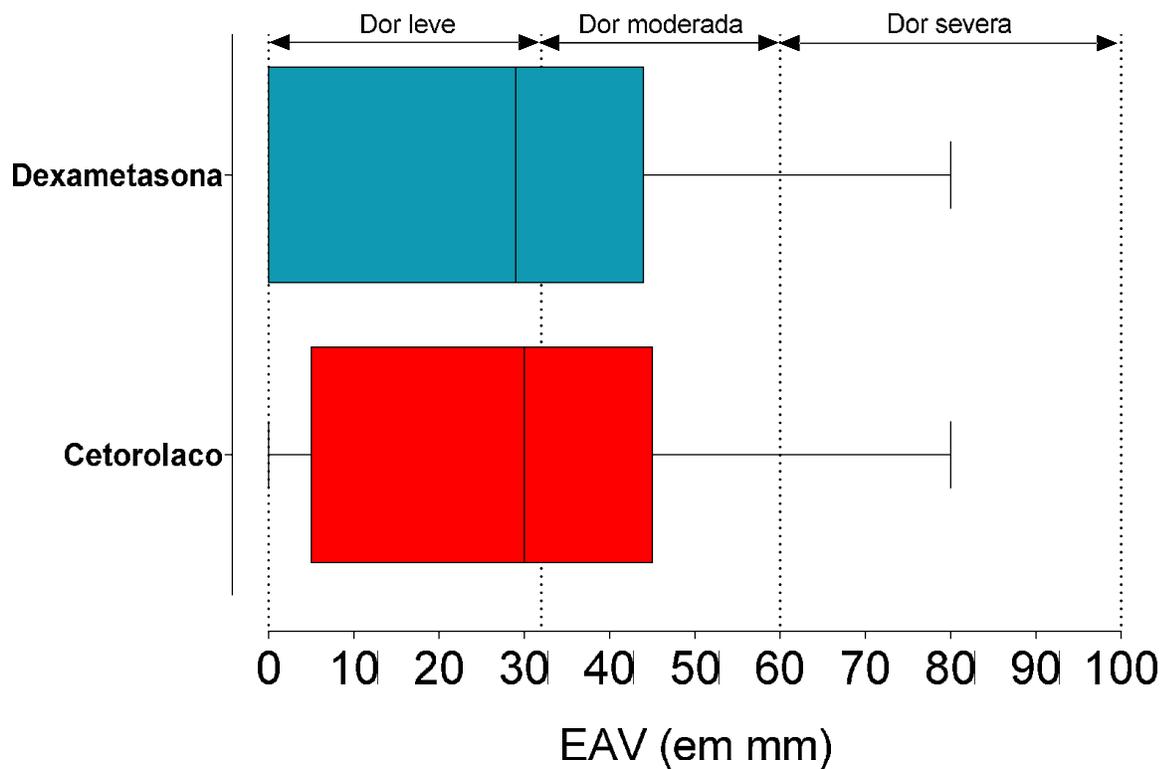


Figura 3. EAV avaliada pelos voluntários após 12 horas da intervenção em função do tratamento. Barra central = mediana; caixa = 1º e 3º quartis; suíças = valores máximo e mínimo.

Considerando a classificação da intensidade de dor como leve, moderada e severa, como sugerida por Collins *et al.* (1997), foi possível observar que a intensidade da dor para 75% dos voluntários foi de leve a moderada, sendo a mediana (50%) considerada como dor leve.

Para observar a influência do gênero e do número de implantes, em relação ao tempo de cirurgia, tempo de analgesia e intensidade de dor (EAV), por tratamento (dexametasona ou cetorolaco), os dados foram segmentados e estão representados na Figura 4 (A, B, C, D, E e F).

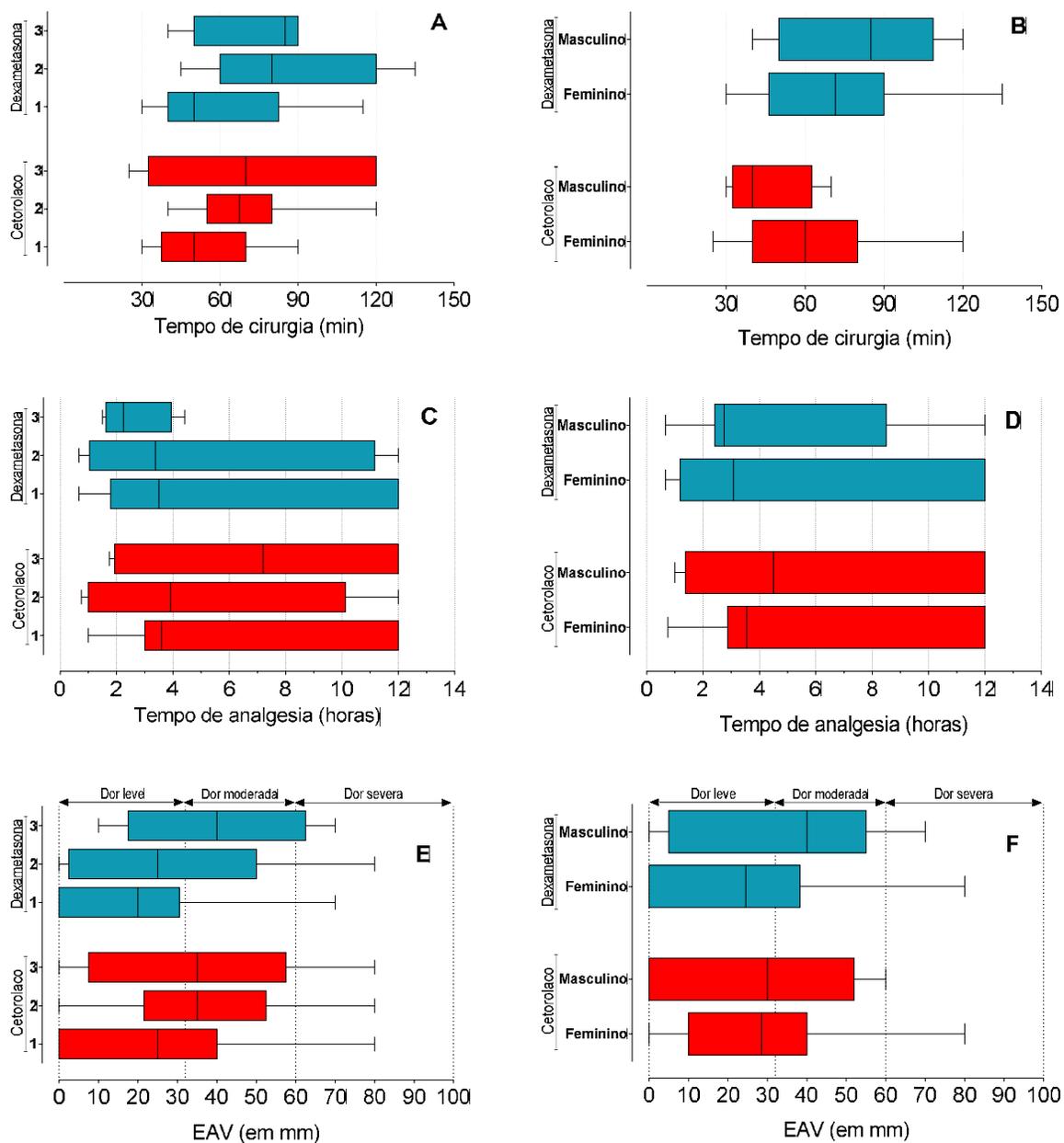


Figura 4. Tempo de cirurgia, tempo de analgesia e intensidade de dor no período de 12 horas (avaliada pela EAV), em função do tratamento. Barra central = mediana; caixa = 1º e 3º quartis; suíças = valores máximo e mínimo. A, C e E resultados em função do número de implantes. B, D e F resultados em função do gênero.

A análise dos resultados (Kruskal-Wallis), distribuídos em função do número de implantes (Figura 4 – A, C e E), revelou que não houve diferenças estatisticamente

significantes ($p>0,05$) entre os tratamentos ou entre os diferentes números de cirurgias realizadas considerando o tempo de cirurgia, de analgesia e a EAV.

Com relação aos gêneros (Figura 4 – B, D e F), apenas o tempo de cirurgia utilizado no gênero masculino foi maior (Kruskal-Wallis, $p= 0,0305$) para a dexametasona. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os gêneros para nenhuma das variáveis estudadas.

As auto-avaliações sobre a dor no período das primeiras 12 horas pós-operatória, feitas pelos voluntários submetidos às duas intervenções cirúrgicas foram categorizadas. Os resultados estão apresentados numa tabela de dupla entrada (Tabela 2): na horizontal estão as avaliações feitas quando se usou dexametasona e na vertical as avaliações feitas quando se empregou o cetorolaco. Na diagonal estão os pacientes que fizeram à mesma avaliação de dor, no primeiro e no segundo pós-operatório. São 20 pacientes, ou seja, 60,6% do total.

Tabela 2: Distribuição dos pacientes segundo a categoria auto-avaliada de dor no período pós-operatórios de 12 horas, das duas intervenções (% relativa).

Cetorolaco	Dexametasona				
	Nenhuma	Leve	Moderada	Intensa	Total
Nenhuma	7	1	0	0	8
Leve	0	8	2	2	12
Moderada	1	3	4	1	9
Intensa	1	1	1	1	4
Total	9	13	7	4	33

À direita da diagonal principal estão os pacientes que consideraram ter mais dor quando se fez uso da dexametasona. São seis pacientes, ou seja, 18,2% do total. Os pacientes que consideraram ter mais dor quando se fez uso da cetorolaco estão à esquerda da diagonal principal. São sete, perfazendo 21,2% do total.

Do exposto, entende-se que a analgesia preemptiva teve o mesmo efeito, com qualquer uma das duas drogas, mas o efeito é óbvio quando se vê, na Tabela 2, que 16 pacientes assinalaram nenhuma dor ou dor leve, nos pós-operatórios das duas intervenções.

6. DISCUSSÃO

As cirurgias de instalação de implantes dentários implicam numa abordagem invasiva dos tecidos moles e duros da cavidade bucal e, portanto, envolvendo o periósteo. Este, ricamente vascularizado e innervado, constitui a base física da resposta inflamatória desencadeada pela lesão tecidual.

Em linhas gerais, a lesão tecidual ativa um sistema enzimático que desencadeia a degradação de componentes lipídicos das próprias membranas das células lesadas. Esse processo resulta na formação de mediadores químicos indutores de fenômenos vasculares, celulares e exsudativos que caracterizam a inflamação. Em outras palavras, a dor e o inchaço decorrente de procedimentos cirúrgicos são respostas previsíveis de um macro-processo cujo objetivo final é a reparação tecidual. Embora absolutamente necessários, esses processos podem implicar em grande desconforto ao paciente. (Andrade 2014)

Do ponto de vista conceitual, o chamado período perioperatório de uma intervenção cirúrgica pode ser dividido em três fases: pré, intra e pós-operatório. A participação de determinados fatores nestas três fases (bem como a interação entre eles) contribui para o desenvolvimento da dor aguda pós-operatória. Estes fatores incluem: (1) estímulos nocivos pré-operatórios e dor, (2) estímulos nocivos intra-operatórios resultantes do corte da pele, dos músculos, nervos e ossos, retração de feridas, etc., e, (3) estímulos nocivos pós-operatórios, inclusive os decorrentes da própria resposta inflamatória. Cada um desses fatores pode contribuir para a sensibilização periférica e central, sendo alvos legítimos para uma abordagem analgésica preemptiva (Katz, 2001).

A contribuição relativa desses três fatores para a dor aguda pós-operatória depende do procedimento cirúrgico, da extensão e natureza do dano tecidual, duração da cirurgia, tempo de tratamento preemptivo em relação ao momento da incisão, farmacocinética do agente utilizado preemptivamente, presença ou ausência de analgesia adicional no intra-operatório, a natureza da analgesia pós-operatória, e uma série de outras variáveis (Katz, 2001).

Há também que se considerar a individualidade dos pacientes. Além das diferenças no limiar e na resposta da dor, experiências desagradáveis oriundas de tratamentos odontológicos anteriores podem gerar um estado de ansiedade antecipativa com relação à incidência de dor no período pós-operatório (Ranali *et al.*, 2005).

Analgesia preemptiva é definida como um tratamento antinociceptivo que previne o estabelecimento de um processamento alterado de impulsos aferentes, que levaria à amplificação da dor. Portanto, a proposta da analgesia preemptiva não é simplesmente reduzir a intensidade dos estímulos nociceptivos e controlar a dor intra e pós-operatória, embora estes objetivos sejam obviamente esperados.

No presente trabalho a analgesia preemptiva foi obtida com a administração pré-operatória de cetorolaco ou dexametasona, contribuindo para a diminuição da sensibilização periférica e central, atingindo, portanto, o objetivo principal da pesquisa. Relembrando, a ocorrência da analgesia preemptiva foi avaliada pelo período de tempo decorrido entre o término da intervenção cirúrgica e o exato momento da tomada do primeiro comprimido do analgésico de resgate.

Com relação ao cetorolaco, foi observado um tempo de analgesia com faixa de resultados similar aos achados de outros autores. No ensaio de Ong *et al.* (2004), por exemplo, a analgesia preemptiva obtida com o cetorolaco foi de 8,9 h, 2 h e meia a mais que o controle (média de 6,9 h), lembrando que neste ensaio foi empregada a via intravenosa, e não a sublingual, e que a dose de cetorolaco (30 mg) foi 3 vezes maior que a da presente pesquisa. O mesmo pode-se dizer quanto aos resultados de Gutta *et al.* (2013), que empregando a mesma via de administração (IV) e dosagem (30 mg), observaram um tempo de analgesia de 9,5 h, também duas horas a mais quando comparado ao grupo controle.

Pode-se inferir que provavelmente a média dos resultados do presente trabalho com o cetorolaco seriam ainda mais próximos dos obtidos por estes autores, se a dose empregada fosse de 30 mg ao invés de 10 mg, mesmo sendo administrada por via sublingual.

Além disso, as cirurgias de instalação de implantes dentários são rotineiramente realizadas em nível ambulatorial, sob anestesia local, sem a necessidade de se estabelecer

uma linha intravenosa como exige a técnica de anestesia geral. Nos ensaios de Ong *et al.* (2004) e Gutta *et al.* (2013), em exodontias de terceiros molares, além do cetorolaco, foram administrados outros medicamentos pelo acesso venoso, como o fentanil, potente analgésico narcótico utilizado na indução anestésica e que poderia até mesmo interferir nos resultados da pesquisa.

No presente trabalho, a dexametasona também estendeu o período sem dor após a instalação de implantes dentários. Se for feita uma analogia com resultados de outro tipo de intervenção, na área médica, estes achados diferem dos obtidos por Giannoni (2002), que não conseguiram demonstrar a analgesia preemptiva com a dexametasona, empregada pré-operatoriamente em dose única intravenosa em crianças submetidas à tonsilectomia.

Contrariamente, Bauer *et al.* (2013) avaliaram o efeito analgésico de uma dose pré-operatória de ibuprofeno, de forma isolada ou associado a uma dose única de dexametasona, em cirurgias de terceiros molares inclusos. A analgesia preemptiva com ibuprofeno foi insuficiente para inibir a sensibilização central, sendo que a coadministração com dexametasona foi mais eficaz na prevenção da dor pós-operatória.

Na literatura o uso preemptivo da dexametasona (ou de outro corticosteroide) em cirurgias de instalação de implantes dentários, que servissem de parâmetro comparativo com os resultados da presente pesquisa, são escassos e insatisfatórios. Talvez o principal motivo desta dificuldade seja nos modelos experimentais, onde dentre os principais seria a efetividade na avaliação das drogas em estudos cruzados, ou seja na utilização de uma droga em ambos os lados da face, em duas situações cirúrgicas diferentes, em regiões onde a anatomia e técnica cirúrgica fossem similares. Além disso, na dificuldade na formulação de um estudo que sugere aos pacientes passarem por duas cirurgias, dois períodos de recuperação e duas respostas nos questionários e seus respectivos problemas pós-operatórios, o que poderiam alterar a percepção de dor e conseqüentemente suas respostas seriam mais imprecisas.(Gutta *et al.* 2013).

Quanto ao uso dos corticosteroides, este interferiria negativamente no processo de inflamação e conseqüentemente na osseointegração. Entretanto, Werner *et al.* (1996) avaliaram os efeitos da dexametasona sobre a osseointegração, empregando o modelo de instalação implantes laminares na tíbia de ratos. Os animais foram tratados com 120

ig/kg/dia de dexametasona, por 14 dias antes e por 14 dias depois da implantação. Após o sacrifício dos animais, as tíbias foram radiografadas e observadas microscopicamente, mostrando que a reparação foi satisfatória e a osteogênese peri-implantar foi mais significativa nos animais que receberam a dexametasona em comparação aos animais do grupo controle,

Em outro experimento similar, (Fujimoto *et al.*, 1998) trataram os animais com prednisolona (10 mg/kg/dia), por 4 dias antes da instalação de implantes na mandíbula de ratos e por 1 mês e 2 meses após a mesma e três meses após a cirurgia de instalação, os animais foram sacrificados. Os autores não encontraram diferenças na densidade óssea e na força necessária à remoção dos implantes da mandíbula dos animais do grupo tratado e do grupo controle. Eles concluíram que a administração deste corticosteroide (mesmo de forma crônica), não afetou a osseointegração de implantes na mandíbula, se comparado ao uso de um placebo,

Em relação à incidência e intensidade da dor, avaliadas no período das primeiras 12 horas pós-operatórias, por meio de uma escala analógica visual (EAV), não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos testados. Deve-se enfatizar que a 50% dos voluntários não acusou dor neste intervalo de tempo, sem sentirem necessidade da tomada do analgésico de resgate. Os sujeitos restantes, quando muito, relataram dor de intensidade leve, demonstrando a eficácia do cetorolaco e da dexametasona no período no qual a intensidade de dor teoricamente atingiria seu pico, após cirurgias de instalação de implantes dentários.

O intervalo de tempo decorrido entre a dose do medicamento e o início da cirurgia, portanto, do trauma tecidual, é um aspecto que também pode influenciar nos resultados da pesquisa. Há que se considerar que o momento da administração da dexametasona ou do cetorolaco pode não ter sido o ideal para que os fármacos pudessem exercer seus efeitos com toda plenitude, pois é necessário aguardar o “tempo biológico” para que ocorra a inibição da síntese da fosfolipase A2 ou mesmo da cicloxigenase -2.

Como exemplo, nas exodontias de terceiros molares, um estudo de analgesia preemptiva com a dexametasona demonstrou uma significativa redução de dor pós-operatória com a dexametasona, quando administrada 2 horas antes do procedimento.

Portanto, um tempo superior à uma hora pode ser necessário para que se atinjam concentrações plasmáticas da droga, que previnam a sensibilização dos nociceptores de forma ainda mais significativa (Baxendale *et al.* 1993).

Quanto a outras possíveis variáveis que poderiam interferir nos resultados da presente pesquisa, como tempo cirúrgico, quantidade de implantes, dos 33 voluntários previamente selecionados houve maior proporção de pessoas do gênero feminino (72,7%) do que do gênero masculino, porém sem diferença significativa na distribuição entre os grupos.

Da mesma forma, a quantidade e distribuição relativa dos 112 implantes colocados nas 66 intervenções, em função do tratamento com dexametasona ou cetorolaco, também não apresentou diferença significativa.

Ficou demonstrado que uma única dose de dexametasona 4 mg, via oral, ou de cetorolaco 10 mg, via sublingual, são suficientes o bastante para controlar a dor em cirurgias de instalação de implantes dentários, quando o descolamento tecidual for mínimo, restringindo o uso de medicação analgésica no período pós-operatório. Com isto, a aderência ao tratamento é muito maior por parte dos pacientes, que também ficam menos expostos aos efeitos adversos destes medicamentos, além do menor custo em relação ao benefício.

Numa análise crítica de estudos clínicos de analgesia preemptiva, a administração de dose única de um agente farmacológico pode não ser suficiente para promover um efeito preemptivo evidente, pois isto vai depender do grau de invasividade da intervenção e do grau de experiência do operador, dentre outros fatores.

Quando a técnica cirúrgica implantodôntica exigir maior descolamento tecidual intenso, às vezes acompanhado de procedimentos de enxertia óssea, embora a terapia com um único agente também possa prevenir a hiperalgesia e atenuar o processamento nociceptivo central, acredita-se que a terapia multimodal seja mais indicada. Para tal, tem sido sugerido o regime de analgesia perioperatória, que tem início antes de ocorrer a lesão tecidual, sendo mantido no período pós-operatório imediato, particularmente nas primeiras 24 horas (Andrade, 2014). . Portanto, fica a sugestão de futuros trabalhos, para se testar o regime de analgesia perioperatória em implantodontia, que pode ter início

com a dexametasona (em dose única pré-operatória), seguido por duas a três doses de cetorolaco sublingual, a cada 8 ou 12 horas, tendo início logo após o término da intervenção.

Desta forma a grande importância de nosso trabalho foi demonstrar através de um estudo clínico, a efetividade da analgesia preemptiva com as respectivas drogas avaliadas no controle da dor, reduzindo a incidência e a intensidade de dor pós-operatória em cirurgias de implantes dentários de forma similares. Conseguimos encontrar uma metodologia que demonstrou de uma forma clara e real a efetividade da analgesia preemptiva bem como as drogas avaliadas, dexametasona e o cetorolaco.

7. CONCLUSÃO

Em cirurgias de instalação de implantes dentários, com menor grau de invasividade tecidual, a dexametasona (via oral) ou o cetorolaco (via sublingual) promovem analgesia preemptiva, reduzindo a incidência e a intensidade de dor pós-operatória de forma similares.

REFERÊNCIAS¹

1. Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg*. 1999 Sep;89(3):711-6.
2. Alcântara CE, Falci SG, Oliveira-Ferreira F, Santos CR, Pinheiro ML. Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth randomized triple-blind clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jun 27
3. Alexander R, Thronson RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000 Oct;90(4):406-15.
4. Amantea B, Gemelli A, Migliorini F, Tocci R. Preemptive analgesia or balanced periemptive analgesia?. *Minerva Anesthesiol*. 1999 Jan-Feb;65(1-2):19-37.
5. Andrade ED. Protocolos farmacológicos em implantodontia. In: *Implantodontia Contemporânea*. São Paulo: Artes Médicas Latino América; 2005.
6. Andrade ED. *Terapêutica medicamentosa em odontologia*. 3. ed. São Paulo, Artes Médicas; 2014.
7. April MM, Callan ND, Nowak DM, Hausdorff MA. The effect of intravenous dexamethasone in pediatric adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Feb;122(2):117-20.
8. Bauer HC, Duarte FL, Horliana AC, Tortamano IP, Perez FE, Simone JL, *et al*. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen co-administered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg*. 2013 Sep;17(3):165-71.
9. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia*. 1993 Nov;48(11):961-4.

¹ De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseadas na norma do International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver. Abreviaturas dos periódicos em conformidade com o Medline.

10. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intraosseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969;3(2):81-100.
11. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O *et al.* Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* 1977;16:1-132.
12. Bridgman JB, Gillgrass TJ, Zacharias M. The absence of any pre-emptive analgesic effect for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Oct;34(5):428-31.
13. Claman H N. Glucorticosteroids I: anti-inflammatory mechanisms. *Hosp Pract (Off Ed).* 1983 Jul;18(7):123-6, 131-4.
14. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain.* 1997 Aug;72(1-2):95-7.
15. Di Rosa M, Calignano A, Carnuccio R, Ialenti A, Sautebin L. Multiple control of inflammation by glucocorticoids. *Agents Actions.* 1986 Jan;17(3-4):284-9.
16. Dionne R. Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes? *Compend Contin Educ Dent* 2000 Jan;21(1):48, 51-4, 56.
17. Fields HL. *Pain.* New York: McGraw-Hill, 1987.
18. Fisher SE, Frame JW, Rout PG, McEntegart DJ. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *Br Dent J.* 1988 Jun 11;164(11):351-4.
19. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT. Evaluation of Ketorolac, ibuprofen, acetaminophen, and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy.* 1990;10(6 (Pt 2)):94S-105S.
20. Fujimoto T, Niimi A, Sawai T, Ueda M. Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998 Mar-Apr;13(2):183-9.
21. Garcia Jr IR, Gaujac C, Gealh WC, Magro-Filho O, Hochuli-Vieira E. Use of the COX-2 specific inhibitor in dentistry. *Rev Odontol UNESP.* 2005; 34(4): 167-171.

22. Giannoni C, White S, Enneking FK. Does dexamethasone with preemptive analgesia improve pediatric tonsillectomy pain? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Mar;126(3):307-15.
23. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician.* 2001 May 15;63(10):1979-84.
24. Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Beretta M, Farronato D, *et al.* Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Nov;65(11):2218-26.
25. Gutta R, Koehn CR, James LE. Does ketorolac have a preemptive analgesic effect? A randomized, double-blind, control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Dec;71(12):2029-34.
26. Haythornthwaite JA, Raja SN, Fisher B, Frank SM, Brendler CB, Shir Y. Pain and quality of life following radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1998 Nov;160(5):1761-4.
27. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillén AJ, Martínez-Rider R, Herrera-Abarca JE, Pérez-Urizar J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Sep 1;16(6):e776-80.
28. Johnson LK, Longenecker JP, Baxter JD, Dallman MF, Widmaier EP, Eberhardt NL. Glucocorticoid action: a mechanism involving nuclear and non-nuclear pathway. *Br J Dermatol.* 1982 Nov;107 Suppl 23:6-23.
29. Jung YS, Kim MK, Um YJ, Park HS, Lee EW, Kang JW. The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: comparison on effect of preemptive analgesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Nov;100(5):559-63.
30. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M, *et al.* Preemptive Analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology.* 1992 Sep;77(3):439-46.

31. Katz, J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth.* 2001 Feb;48(2):105-14.
32. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology.* 6. ed. New York, Lange Medical Book, 1995. p. 595-597.
33. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993 Nov;77(5):1048-56.
34. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anaesth.* 2001 Dec;48(11):1091-101.
35. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 May;107(5):630-40. Epub 2009 Jan 20.
36. Longui CA. *Manual de Corticoterapia sistêmica.* Schering-Plough. 2001: p. 1-39.
37. Mc Cartney C J L. Current status of preemptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol,* v.15, p.435- 441, 2002.
38. Merril,R,L. Mecanismo da dor orofacial e suas aplicações clínicas.JBA, Curitiba,v.1,n.4,p.335-349,out/dez. 2001.
39. Mishra H, Khan FA. A double blind, placebo controlled randomized comparison of pre and postoperative administration of ketorolac and tramadol for dental extraction pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012 Apr;28(2):221-5.
40. Montgomery MT, Hoog JP, Roberts DL, Redding SW. The use of glucorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990;48:179-187.
41. Neri E, Maestro A, Minen F, Montico M, Ronfani L, Zanon D, *et al.* Sublingual ketorolac versus sublingual tramadol for moderate to severe post-traumatic bone pain in children: a double-blind, randomised, controlled trial. *Arch Dis Child.* 2013 Sep;98(9):721-4. Epub 2013 May 23.
42. Neupert EA 3rd, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992 Nov;50(11):1177-82.

43. Nobuhara WK, Carnes DL, Gilles JA. Anti-inflammatory effects of dexamethasone on periapical tissues following endodontic overinstrumentation. *J Endod.* 1993 Oct;19(10):501-7.
44. O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D. Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1987 May;41(5):556-61.
45. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 2005 Mar;100(3):757-73
46. Ong KS, Seymour RA, Chen FG, Ho VC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Dec;33(8):771-6.
47. Ong KS, Tan JM. Preoperative intravenous tramadol versus Ketorolac for preventing postoperative pain after molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Apr;33(3):274-8.
48. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest .* 2010 Nov;120(11): 3779-87. Epub 2010 Nov 1.
49. Pasqualucci, A. Experimental and clinical studies about the preemptive analgesia with local anesthetics. Possible reasons of the failure. *Minerva Anesthesiol.* 1998 Oct;64(10):445-57.
50. Pedersen A. Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery. *Int J Oral Surg.* 1985 Jun;14(3):235-40.
51. Penha SS. Adultos têm medo de ir ao dentista. [Agência Notisa].2011 [Jan02];1(1)[1]. Disponível em: <http://odontologika.uol.com.br/medodentista.htm>.
52. Peterson LJ. Long term antibiotic prophylaxis is not necessary for placement of dental implants. *J Oral Maxillofac Implants.*1996;54(suppl 3):76.
53. Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Aguirre-Banuelos P, Perez-Urizar J. Preemptive analgesic effect of tramadol after mandibular third molar extraction: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Jul;65(7):1315-20.

54. Quintana-Gomes Jr. V. Avaliação de um protocolo farmacológico para prevenção da infecção e controle da ansiedade e da dor em implantodontia [tese]. Piracicaba: Unicamp/FOP; 2002.
55. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997 Aug 15;277(5328):968-71.
56. Ranali R, Ramacciato JS, Groppo FC, Volpato MC. Controle da dor e do edema em implante dental. *Implant News*. 2005;2(3)268-274.
57. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):55-9.
58. Roszkowski MT, Swift JQ, Hargreaves KM. Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E2, leukotriene B4, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. *Pain*. 1997 Dec;73(3):339-45.
59. Serra MA, Muniz RB. O uso dos antiinflamatórios não-esteroides na clínica odontológica. Medcenter.com [periódico na internet]. 2002 [citado 2002 Jul24]. Disponível em: <http://www.odontologia.com.br/artigos.asp?id=52>
60. Schmelzeisen R, Frolich JC. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44 (3):275-7.
61. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg*. 1981 Feb;9(1):15-25.
62. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. A investigation into post-operative pain after third molar surgery under local anesthesia. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1985 Dec;23(6):410-8.
63. Seymour RA, Walton G. Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg*. 1984 Dec;13(6):457-85.

64. Simone JL, Jorge WA, Horliana AC, Canaval TG, Tortamano IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res.* 2013 May-Jun;27(3):266-71. Epub 2013 Apr 19.
65. Skjelbred P, Lokken P. Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid: a controlled trial in bilateral oral surgery *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;21(5):391-6.
66. Stanski DR, Cherry C, Btadley R, Sarnquist FH, Yee JP. Efficacy and safety of single dose intramuscular Ketorolac compared with meperidine for postoperative pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10:40-44
67. Vane J R, Botting R M. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998 Mar 30;104(3A):2S-8S; discussion 21S-22S.
68. Werner SB, Tessler J, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Effect of dexamethasone on osseointegration: a preliminary experimental study. *J Oral Implantol.*1996;22(3-4):216-9.
69. Wright EF. Persistent dysesthesia following dental implant placement: a treatment report of 2 cases. *Implant Dent.* 2011;20(1):20-6.
70. Wright G, Smith A. Intra-muscular Ketorolac administered as a supplemental analgesic for removal of impacted third molar teeth: A prospective study *Aust Dent J.* 2002 Mar;47(1):41-4.
71. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest .* 2010 Nov;120(11): 3779-87. Epub 2010 Nov 1.

ANEXO 1



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "**Analgésia preemptiva em cirurgias de implantes dentários: Estudo comparativo com dexametasona e cetorolaco**", protocolo nº 093/2012, dos pesquisadores Eduardo Dias de Andrade e Fabiano Capato de Brito, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 15/11/2012.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "**Preemptive analgesia in dental implant surgery: Comparison with dexamethasone and ketorolac**", register number 093/2012, of Eduardo Dias de Andrade and Fabiano Capato de Brito, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at 11/15/2012.

Profa. Dra. Livia Maria Andalo Tenuta
Secretária
CEP/FOP/UNICAMP

Prof. Dr. Jacks Jorge Junior
Coordenador
CEP/FOP/UNICAMP

Nota: O título do protocolo aparece como fornecido pelos pesquisadores, sem qualquer edição.
Notice: The title of the project appears as provided by the authors, without editing.

ANEXO 2



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



DECLARAÇÃO

O Coordenador da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba declara que **FABIANO CAPATO DE BRITO**, aluno regularmente matriculado sob registro acadêmico nº 088372, defendeu sua Tese de **Doutorado** em **ODONTOLOGIA**, área de concentração em **FARMACOLOGIA, ANESTESIOLOGIA E TERAPÊUTICA**, no dia 14 de Fevereiro de 2014, perante a Comissão Julgadora composta pelos Professores Doutores: FRANCISCO CARLOS GROPPPO, ROGÉRIO HELÁDIO LOPES MOTTA, ANTONIO VICENTE DE SOUZA PINTO, MARCIO DE MORAES e JOSÉ RANALI, tendo sido considerado **APROVADO**. Para que o respectivo título possa ser concedido, com as prerrogativas legais dele advindas, é necessário que ocorra a homologação do exemplar definitivo da respectiva **Tese** pelas instâncias competentes da UNICAMP. Piracicaba, 14 de Fevereiro de 2014.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Renata C. M. Rodrigues Garcia".

Prof. Dra. Renata C. M. Rodrigues Garcia
Coord. dos Cursos de Pós-Graduação
FOP/UNICAMP - Matr. 24558-5

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I. Título do Trabalho: “ANALGESIA PREEEMPTIVA EM CIRURGIAS DE IMPLANTES DENTÁRIOS: ESTUDO COMPARATIVO COM DEXAMETASONA E CETOROLACO.

II. Introdução

Você está sendo convidado a participar do estudo acima citado, a ser desenvolvido pela Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP - Unicamp. As informações contidas neste termo foram fornecidas pelos responsáveis pela pesquisa, Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade e pelo pós-graduando Fabiano Capato Brito, com o objetivo de firmar o consentimento livre e esclarecido, através do qual você, voluntário da pesquisa, após a ler e compreender o conteúdo aqui explicado autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre-arbítrio e livre de qualquer coação.

III. Justificativa para Realização da Pesquisa

As cirurgias de colocação de implantes dentários são procedimentos invasivos, havendo a expectativa por parte do operador de que o paciente possa acusar dor e inchaço no período pós-operatório da intervenção. Assim, é justificável o uso de medicamentos que possuam a propriedade de prevenir a hiperalgesia e modular a formação do edema inflamatório agudo, proporcionando um período pós-operatório de maior qualidade, em benefício do paciente.

A falta de ensaios clínicos a respeito da analgesia preemptiva, na área da Implantodontia, também justifica a realização deste ensaio, para se testar dois tipos de medicamentos comumente empregados em outras especialidades da odontologia, e que apresentam mecanismos de ação e tempos de meia-vida plasmática distintos.

IV. Objetivos

O objetivo desta pesquisa será avaliar, de forma comparativa, o efeito analgésico preemptivo do ceterolaco e da dexametasona, em cirurgias de implantes dentais.

V. Procedimentos

A pesquisa será realizada nas dependências do centro cirúrgico da Faculdade de Odontologia e Centro de Pós-Graduação São Leopoldo Mandic, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Odontologia de Piracicaba. Serão utilizados neste experimento 30 (trinta) indivíduos selecionados por meio de anamnese e exame físico, com as seguintes características: a) faixa etária de 18 a 65 anos, de ambos os gêneros, desdentados parciais ou totais, que procurarem o Serviço de Implantodontia da Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic, com a indicação para a colocação de implantes dentários. Deverão ser classificados como sadios (ASA I) ou portadores de hipertensão arterial, com a doença controlada (ASA II); b) ter aptidão em fornecer consentimento por escrito. Os voluntários não poderão apresentar as seguintes características: a) presença de processos inflamatórios ou infecciosos bucais; b) gestantes ou lactantes; c) obesos; d) portadores de enfermidade broncopulmonar obstrutiva ou com insuficiência respiratória; e) apresentar condições consideradas como contra-indicações absolutas para a implantodontia: infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico recente, prótese valvar recentemente implantada, imunodepressão, desordens psiquiátricas, sujeitos sob terapia antineoplásica ou tratamento com bifosfonados por via IV; f) história do uso de analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, ansiolíticos, sedativos, antidepressivos ou anticonvulsivantes, nos 15 dias que antecederem o dia da intervenção; g) contra-indicação a qualquer dos fármacos empregados neste estudo; h) história de hipersensibilidade aos fármacos em estudo; i) história de dependência de drogas ou consumo abusivo de álcool; j) história de abuso de álcool etílico ou drogas ilícitas.

Os voluntários serão submetidos a uma intervenção cirúrgica para a colocação de implantes, seguindo o protocolo estabelecido pela Área de Implantodontia. As cirurgias serão realizadas por profissionais que apresentam o mesmo grau de experiência na cirurgia de implantes. Assim, os voluntários serão tratados com dexametasona 4 mg ou ceterolaco

10 mg, previamente à intervenção, bem como com 1 g de amoxicilina, indistintamente. As preparações farmacêuticas serão oferecidas aos pacientes, de forma aleatória, por uma auxiliar do Serviço de Implantodontia sendo codificadas como Protocolo 1 ou 2 e somente identificadas após a análise final dos resultados da pesquisa. Portanto, todos os envolvidos no ensaio: voluntários, cirurgiões e pesquisadores, não terão conhecimento prévio de qual tratamento farmacológico estava sendo empregado (estudo duplo-cego e randomizado). Após a antissepsia, será empregada uma solução de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000, para a anestesia local, não excedendo o volume de 5,4 mL, equivalente ao contido em 3 tubetes anestésicos. Após a cirurgia, em ambiente domiciliar, será recomendado à higienização da região operada, com a orientação adicional de bochechar com 15 mL de uma solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12% a cada 12 horas, até a consulta de retorno para a remoção da sutura, após 7 dias. Além disso, os voluntários serão orientados quanto às medidas hemostáticas locais, cuidados na alimentação, restrição de esforço físico e outras recomendações de rotina indicadas neste tipo de intervenção. Como medicação analgésica de suporte, será prescrito paracetamol 750 MG (medicamento genérico) na posologia de um comprimido a cada 6 horas, em caso de dor.

VI. Possibilidade de Inclusão em Grupo Controle ou Placebo

O protocolo de pesquisa não prevê o uso de placebo

VII. Métodos Alternativos Para Obtenção da Informação

O experimento poderia ser feito em voluntários que iriam se submeter a outros tipos de intervenções odontológicas, basicamente com o mesmo delineamento. Pela subjetividade de alguns dos métodos de avaliação, o uso de animais não permite que os resultados sejam extrapolados para os humanos.

VIII. Descrição Crítica dos Desconfortos e Riscos Previsíveis

Nos procedimentos cirúrgicos podem ocorrer sinais e sintomas decorrentes do procedimento como: edema, dor e infecção (muito raramente), desta maneira os procedimentos devem ser realizados com medicações prévias no intuito da melhoria do

conforto pós-operatório dos pacientes e evitando possíveis infecções pós operatórias. Assim a utilização do protocolo farmacológico deve ser seguida a fim de se evitar possíveis complicações, será realizada uma Profilaxia Antibiótica prévia, usando Amoxicilina 1 g uma hora antes do procedimento, sendo que para os pacientes alérgicos a Amoxicilina utilizaremos Dalacin C 600mg uma hora antes do procedimento.

Além disso, em relação á analgesia preemptiva, a administração da dexametasona ou o cetorolaco tem o objetivo de diminuir a sensibilidade à dor no período pós-operatório imediato. Bem como medicação de resgate, a qual utilizaremos o paracetamol 750mg, caso o paciente tenha dor no período pós operatório.

IX. Descrição dos Benefícios e Vantagens Diretas ao Voluntário

Na pesquisa serão abordados voluntários com dentes ausentes que necessitam de reabilitação bucal por meio de implantes dentários, portanto o benefício em serem tratados será a reposição dos elementos dentários perdidos ou ausentes.

X. Forma de Acompanhamento, Assistência

Os pesquisadores acima citados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, mesmo que esta possa afetar a vontade do indivíduo de continuar participando dele, e se prontificam a acompanhar e assistir os voluntários a todo o momento, durante a pesquisa ou quando assim solicitados.

XI. Garantia de Esclarecimentos

Os voluntários têm a garantia dos responsáveis pelo estudo de que receberão respostas a qualquer pergunta, ou esclarecimento a qualquer dúvida, acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.

XII. Garantia de Recusa à Participação ou de Saída do Estudo

O voluntário tem a liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou de retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, conforme

determinação da Resolução 196/96 do CNS do Ministério da Saúde. Caso deixe de participar do estudo por qualquer razão o sujeito não sofrerá qualquer tipo de prejuízo.

XIII. Garantia de Sigilo

Os pesquisadores se comprometem a resguardar todas as informações individuais acerca da pesquisa, tratando-as com impessoalidade e não revelando a identidade do sujeito que as originou.

XIV. Garantia de Ressarcimento

Todos os materiais de consumo empregados nesta pesquisa serão oferecidos sem nenhum custo aos voluntários. Como a aquisição dos implantes de titânio gerará um custo para os voluntários, fica garantido o ressarcimento de despesas caso não ocorra a osseointegração, o que implicaria na remoção dos mesmos.

XV. Garantia de Indenização e Reparação de Danos

Não há previsão de dano temporário ou permanente aos voluntários. Entretanto, caso o voluntário apresente qualquer tipo de complicação pós-operatória, em decorrência de sua participação no estudo, os pesquisadores se comprometem a oferecer tratamento adequado.

XVI. Consentimento Pós-informação

Eu, _____, certifico que, tendo lido e compreendido as informações acima e tendo sido esclarecido de todos os itens pelos pesquisadores abaixo citados, estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Assim, concordo em participar como voluntário do projeto de pesquisa exposto acima, e atesto que estou recebendo uma cópia deste termo.

Campinas, ____ de _____ de 2012.

Nome: _____

RG: _____ CPF: _____ Tel.: _____

Assinatura: _____

1ª via da instituição, 2ª via do sujeito da pesquisa.

PESQUISADORES:

Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade

End.: Av. Limeira, 901 - Piracicaba (SP)

Telefone: (19) 2106-5308

E-mail: eandrade@fop.unicamp.br

Dr. Fabiano Capato de Brito

Endereço: Av. Fabio Ferraz Bicudo, 363, Indaiatuba (SP)

Telefone: (19) 38165333

E-mail: fabianocbrito@gmail.com

ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa da FOP- Unicamp. Endereço: Av. Limeira, 901 – CEP 13414-903 – Piracicaba – SP. Fax: (19) 2106-5349 – Home page: www.fop.unicamp.br/cep, e-mail: cep@fop.unicamp.br.