

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

**JÚLIO CÉSAR LEITE DA SILVA**

**AVALIAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS  
FARMACOLÓGICOS EM EXODONTIAS DE TERCEIROS  
MOLARES INFERIORES RETIDOS**

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA À FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM ODONTOLOGIA, NA ÁREA DE FARMACOLOGIA, ANESTESIOLOGIA E TERAPÊUTICA.

**Orientador: PROF. DR. FRANCISCO CARLOS GROPPPO**

**Coorientador: PROF. DR. EDUARDO DIAS DE ANDRADE**

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pelo aluno, e orientada pelo Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo

---

Assinatura do Orientador

PIRACICABA, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
MARILENE GIRELLO – CRB8/6159 - BIBLIOTECA DA  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNICAMP

Si38a Silva, Julio Cesar Leite da, 1962-  
Avaliação de dois protocolos farmacológicos em exodontias de terceiros molares inferiores retidos / Julio Cesar Leite da Silva. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2011.

Orientador: Francisco Carlos Groppo.  
Coorientador: Eduardo Dias de Andrade.  
Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Dexametasona. 2. Nimesulida. 3. Dor. 4. Edema. I. Groppo, Francisco Carlos. II. Andrade, Eduardo Dias de. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Informações para a Biblioteca Digital

**Título em Inglês:** Evaluation of two pharmacological protocols following extraction of impacted lower third molar

**Palavras-chave em Inglês:**

Dexamethasone

Nimesulide

Pain

Edema

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

**Titulação:** Doutor em Odontologia

**Banca examinadora:**

Francisco Carlos Groppo [Orientador]

Rosana Mara Giordano de Barros

Rogério Heládio Lopes Motta

Paulo Henrique Ferreira Caria

Luciana Asprino

**Data da defesa:** 23-08-2011

**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 23 de Agosto de 2011, considerou o candidato JÚLIO CÉSAR LEITE DA SILVA aprovado.

Prof. Dr. FRANCISCO CARLOS GROPPPO

Profa. Dra. ROSANA MARA GIORDANO DE BARROS

Prof. Dr. ROGÉRIO HELÁDIO LOPES MOTTA

Prof. Dr. PAULO HENRIQUE FERREIRA CARIA

Profa. Dra. LUCIANA ASPRINO

Dedico este trabalho  
A minha esposa Helena e meus filhos Caio e Júlio Cesar, e aos  
meus pais Waldomiro e Durvalina.

“Vós, que com vosso amor nos fizeram livres, que com nossa  
amizade nos fizeram fortes e confiantes, que com vossa  
companhia nos fizeram felizes;  
Vós, que com vossa palavra nos fizeram refletir e buscar um  
ideal;  
Sois o sopro que guia nossa mente, a energia que move  
nossas mãos, o impulso que gera nossa voz.  
Nos méritos da nossa conquista, há muito de vossa  
esperança.”

---

## *Agradecimentos especiais*

A Deus, por me dar a certeza de que está sempre ao meu lado, colocando muitas pessoas especiais no meu caminho e me permitindo alcançar tudo aquilo que busco. Sinto-me constantemente iluminado e agradeço imensamente por isso.

Ao Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo, orientador e amigo, por ter me recebido como orientando e por toda a confiança que sempre depositou em mim. Você muito contribuiu para o meu amadurecimento pessoal e profissional. Agradeço por todos os ensinamentos e conselhos durante todos esses anos, os quais serão inesquecíveis. Espero poder continuar com a sua orientação e acima de tudo sua amizade, a sua singularidade mostrou ser possível exercer a humildade em todos os nossos atos.

Ao Prof. Dr. Eduardo Dias Andrade, co-orientador e amigo, por ser um exemplo para mim como professor e por ter aceitado me co-orientar nesse trabalho.

À residente em cirurgia bucomaxilofacial, cirurgiã-dentista Fernanda Boing e os acadêmicos Bruno S. Magalhães e Erick Coppini da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, pelo empenho e colaboração para que essa pesquisa se realizasse.

Ao Prof. Antonio João da Silveira Terra, meu professor e hoje meu colega de disciplina na UFMS, a quem devo muito, por ter acreditado em mim e me iniciado na carreira acadêmica, e assumido minhas funções na Universidade durante minha ausência. Minha eterna gratidão, respeito e lealdade.

À professora da área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Cristina Volpato, por todos os ensinamentos na pós-graduação, sua humildade esconde uma capacidade inigualável, que pude vivenciar no meu doutorado.

À minha banca de qualificação, Prof. Dr. Marcio de Moraes, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Cristina Volpato e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sônia Maria Fernandes, minha grande amiga, pela receptividade e por todas as sugestões e comentários feitos a esta tese que muito contribuíram para essa realização.

A todos os outros colegas e amigos que fiz durante meu período na área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica: Andreza Begnami, Daniela Baroni, Luciana Salles, Leandro Pereira, Leila Servat, Patrícia Zago, Paulo Venâncio, Sidney Figueroba, Bruno Bueno, Cristiane Bergamaschi, Luciana Berto, Márcia Pochapski, Michelle Montan. Obrigada pela troca de conhecimentos e por todos os bons momentos compartilhados.

À cirurgiã-dentista bucomaxilofacial e ex-aluna Janayna Gomes Paiva, sempre pronta a ajudar, pelo seu apoio na realização deste estudo e organização do mesmo.

A toda a minha grande família, meus irmãos, minha irmã e minhas primas, que sempre acompanharam cada conquista com muito carinho e me apoiaram nas minhas escolhas.

Aos meus colegas professores e funcionários da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul pelo apoio incondicional e amigo durante o período de meu afastamento.

À Universidade Estadual de Campinas, por meio do reitor Prof. Dr. Fernando Ferreira Costa.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP-UNICAMP), na pessoa do diretor Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior.

À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, por meio da reitora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Célia Maria da Silva Oliveira.

À Faculdade de Odontologia da UFMS, na pessoa de sua diretora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Rosana Mara Giordano de Barros, autorizando e apoiando minha saída para conclusão desse doutorado.

À coordenadora dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Renata C. Matheus R. Garcia.

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

À Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Cinthia Pereira Machado Tabchoury, coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Odontologia.

Ao Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade, coordenador da área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica.

À CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro durante o meu período de Doutorado, através do programa de qualificação de docentes.

À Sr<sup>a</sup>. Érica Alessandra Sinhoreti, à Sr<sup>a</sup>. Raquel Quintana Sachi e à Sr<sup>a</sup>. Roberta Clares Morales dos Santos, membros da Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação da FOP-UNICAMP, pela solicitude e presteza de seus serviços.

À Srt<sup>a</sup>. Maria Elisa dos Santos, secretária da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, pela solicitude e presteza de seus serviços.

*"Sem sonhos, a vida não tem brilho. Sem metas, os sonhos não têm alicerces. Sem prioridades, os sonhos não se tornam reais. Sonhe, trace metas, estabeleça prioridades e corra riscos para executar seus sonhos. Melhor é errar por tentar do que errar por omitir."*

Augusto Cury

## RESUMO

A análise das complicações pós-operatórias na remoção de terceiros molares retidos tem sido comumente usada e amplamente aceita como modelo para avaliar a eficácia dos vários fármacos analgésicos e anti-inflamatórios em humanos. Entretanto, ainda não existe consenso na literatura a respeito do melhor protocolo para o controle medicamentoso da dor e/ou inflamação nesse tipo de procedimento. Foi proposta deste estudo randomizado, duplo-cego e cruzado, observar e comparar a eficácia de dois anti-inflamatórios, um corticoide e um anti-inflamatório não esteroide inibidor seletivo de COX-2 (dexametasona 8 mg e nimesulida 100 mg) respectivamente, por meio da medição da dor, do edema e da limitação da abertura bucal decorrentes de inflamação pós-exodontia de terceiros molares inferiores retidos. Para tanto, 30 voluntários de ambos os gêneros, entre 18 e 26 anos, sem patologias locais ou sistêmicas, exibindo terceiros molares inferiores retidos bilateralmente, com disposição similar e extração indicada, foram submetidos a cirurgias para remoção dos mesmos. Duas intervenções distintas foram realizadas, ambas no período da manhã, sempre pelo mesmo operador (cirurgião bucomaxilofacial) e separadas por um intervalo mínimo de 21 dias. Para uma exodontia, o voluntário recebeu um comprimido placebo uma hora antes do procedimento cirúrgico e 1 comprimido de 100 mg do anti-inflamatório nimesulida 10 minutos após o término da cirurgia e a cada 12 horas, por 3 dias. Para a exodontia seguinte o voluntário recebeu um comprimido de 8 mg do anti-inflamatório dexametasona, por via oral, uma hora antes do início da intervenção cirúrgica e 1 comprimido placebo 10 minutos após a cirurgia e a cada 12 horas, por 3 dias. Após bloqueio do nervo alveolar inferior lingual e bucal com articaína a 4% com epinefrina 1:100.000 os procedimentos cirúrgicos foram realizados. Comprimidos de dipirona sódica 500 mg foram fornecidos como medicação de escape para controle da dor, anotando o dia e horário em que consumiram o

medicamento, respeitando o intervalo de 6h entre as doses. Dados foram registrados no pré – operatório, 24 e 48 horas para edema e 72 e 168 horas para limitação da abertura bucal no pós-operatório. A dor foi avaliada por meio de uma escala analógica visual (EAV) em quadrados de onze pontos. A presença de limitação da abertura bucal e edema foi analisada, respectivamente, pela medição da distância interincisal e da distância do bordo inferior do lobo auricular-mento. Os resultados obtidos na EAV e a comparação do edema e limitação da abertura bucal no pré e pós-operatório foram submetidos ao teste de Wilcoxon ou teste t pareado, considerando o nível de significância de 5%. Os resultados mostraram que ambos os protocolos farmacológicos foram eficazes em cirurgias de terceiros molares inferiores retidos, bem como os efeitos das drogas dexametasona e nimesulida foram similares nos resultados para controle da dor, edema e limitação da abertura bucal.

Palavras-chave: Terceiro molar, Dexametasona, Nimesulida, Dor, Edema.

## **ABSTRACT**

The removal of impacted mandibular third molars has been a widely accepted model to study the efficacy of analgesics and anti-inflammatory properties of drugs in humans. However, there is no still consensus in the literature, as to the the best pharmacological protocol in order to control pain and/or inflammation after this kind of surgical procedure. The proposal of this double blind crossed-over randomized study was to observe and compare the efficacy of two anti-inflammatory medicines, a corticoid (dexamethasone 8 mg), and, a non-steroid COX-2-selective inhibitor (nimesulide 100 mg), by measuring the levels of pain, edema and trismus, after the removal of impacted mandibular third-molars. For this study, 30 volunteers of both genders, aged between 18 and 26 years-old, without any local or systemic pathologies, and exhibiting impacted bilateral lower third molars in similar position and extraction recommended, were submitted to surgical removal of the teeth. Two surgical sessions, at least 21 days apart from each other were conducted in the mornings, always by the same surgeon. For one exodontia, the volunteer received a placebo pill an hour before the surgical procedure; ten minutes after the end of the surgery and every 12 hours thereafter, for 3 days, one 100 mg pill of the anti-inflammatory nimesulide was given. For the other surgery, the volunteer received an oral dose of 8mg of the anti-inflammatory dexamethasone, one hour before the surgery; 10 minutes after the surgery, and every 12 hours for the next 3 days, a placebo pill was administered. The anesthetic technique used was the blocking the lower alveolar, buccal and lingual nerves using articaine 4% with epinephrine 1:100.000. All volunteers were authorized to take analgesics, sodium dipyrone 500 mg four times daily, only in case of pain, while taking notes of the time and day when they took the medicine.

Data was collected during pre-surgical period, and the 24 and 48 post-surgical hours to measure edema, and 72 and 168 hours for trismus. The pain was evaluated by Numerical Eleven Point Box Scale (BS-11). The presence of trismus and edema was respectively analyzed by the measurements of the inter-incisal distance, and by the lower part of the auricle lobe-pogonion distance. The results obtained in the VAS and the comparison of the edema and trismus levels in the pre and post-surgical periods were submitted to the Wilcoxon test, or paired t test, considering a 5% significance level. The results showed that both pharmacologic protocols are effective in retained lower molars exodontias. In addition, both anti-inflammatory drugs (steroid and non-steroid), had a similar effect in the control of pain, edema and trismus.

Keywords: Third molar, Dexamethasone, Nimesulide, Pain, Swelling

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
3 PROPOSIÇÃO	20
4 MATERIAL E MÉTODOS	21
5 RESULTADOS	30
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48
ANEXOS	57

## 1 INTRODUÇÃO

A exodontia de terceiros molares inferiores retidos é um dos procedimentos mais comuns realizados por cirurgiões bucomaxilofaciais (Bui *et al.*, 2003).

Esse procedimento frequentemente resulta em dor pós-operatória, edema e limitação da abertura bucal devido ao trauma cirúrgico, sendo que a cicloxigenase e as prostaglandinas desempenham função primordial nesse processo. Uma boa técnica cirúrgica e a manipulação cuidadosa dos tecidos minimizam a inflamação pós-operatória, mas não a previne. Fatores tais como idade, gênero, história médica, uso de contraceptivos orais, presença de pericoronarite, má higiene oral, tabagismo, tipo de inclusão, duração do procedimento, técnica cirúrgica, experiência do cirurgião, uso de antibióticos no perioperatório ou de medicamentos intra-alveolares podem influenciar significativamente a dor e a inflamação desse tipo de intervenção (Bouloux *et al.*, 2007).

Diferentes protocolos farmacológicos e não farmacológicos tem sido propostos para minimizar o desconforto pós-operatório associado a esse tipo de cirurgia. As terapêuticas medicamentosas mais comuns incluem o uso de anti-inflamatório que pode ser esteroidal ou não esteroidal (AINEs). Os primeiros agem inibindo o início da cascata inflamatória, bloqueando a enzima fosfolipase A<sub>2</sub> que catalisa a conversão de fosfolípidios em ácido araquidônico. Os anti-inflamatórios não esteroidais agem inibindo as enzimas cicloxigenases que catalisam a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas que são mediadores da inflamação.

Além dos AINEs comumente utilizados, duas novas classes de anti-inflamatórios não esteroidais têm emergido: os inibidores específicos de leucotrienos ou lúcastes (Tintinger *et al.*, 2010) e os inibidores duais de cicloxigenase e lipoxigenase ou licofelonas (Kulkarni & Singh, 2007). Não existem ainda estudos da possível aplicação desses em Odontologia.

Dentre os esteroidais, denominados de corticosteróides ou simplesmente corticoides, destaca-se a dexametasona, que geralmente é utilizada em dose única pré-operatória, promovendo redução efetiva das respostas inflamatórias após cirurgia oral (Laureano-Filho *et al.*, 2008).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), por sua vez, são classificados de acordo com a sua seletividade em inibir a COX-1 ou a COX-2. A nimesulida, um dos AINEs mais prescritos atualmente, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, é um inibidor seletivo da enzima COX-2, que normalmente tem sua expressão aumentada durante a ocorrência de processos inflamatórios.

Embora vários estudos tenham avaliado a ação destes dois anti-inflamatórios em modelo de exodontia bilateral de terceiros molares inferiores retidos, obtendo bons resultados, nenhum estudo avaliou comparativamente estes dois medicamentos.

Portanto, o objetivo desse experimento clínico randomizado foi observar e comparar o efeito anti-inflamatório de dois protocolos farmacológicos propostos, com base na utilização de dexametasona ou nimesulida, sobre a dor, edema e limitação da abertura bucal após exodontias de terceiros molares inferiores retidos.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Exodontias de terceiros molares retidos**

A exodontia de terceiros molares retidos é o procedimento mais comum na cirurgia oral e maxilofacial, e, de acordo com Santos-Neto (1997) deveria ser realizada, se possível, em pacientes jovens, favorecendo assim, a reparação periodontal da região operada.

As cirurgias de terceiros molares retidos constituem um modelo usado comumente para testar a eficácia de analgésicos e anti-inflamatórios para avaliação da dor, edema e limitação da abertura bucal (Pozos-Guillen *et al.*, 2007).

A dor é de curta duração e alcança sua intensidade máxima no período pós-operatório imediato (primeiras 24 horas), enquanto que a inflamação tem seu ponto máximo entre 48-72 horas depois da intervenção (Seymor *et al.*, 1985; Meechan & Seymor, 1993), estes mesmos autores, reafirmam a vantagem do uso da exodontia de terceiros molares retidos como modelo experimental em farmacologia clínica, por permitir estudos cruzados, com o paciente atuando como seu próprio controle, sendo que, poucos procedimentos cirúrgicos, permitem essa facilidade.

A inflamação desencadeada pela cirurgia de terceiros molares inferiores retidos normalmente se traduz em sinais e sintomas como dor, edema, limitação da abertura bucal. A prevenção e controle dessas ocorrências é preocupação constante dos cirurgiões nesse tipo de procedimento (Bamgbose *et al.*, 2005).

Para determinar a eficácia de medicamentos destinados ao controle farmacológico dos fenômenos inflamatórios, a dor, o edema e a limitação da abertura bucal pós-operatório são usualmente avaliados. Vários são os estímulos que causam dor ou sensibilidade e as respostas a esses estímulos podem ser mensuradas clinicamente através de escalas de medida ou de questionários

específicos. Estímulos táteis e térmicos são considerados universais para a quantificação da dor e a avaliação do tratamento (Martinelli *et al.*, 2001).

Uma avaliação das diferentes escalas de dor, foi realizada por Jensen *et al.* (1986), utilizando 5 critérios, facilidade de entendimento das mesmas, proporção de respostas erradas, sensibilidade da escala, poder estatístico e magnitude de relação entre cada escala e uma combinação linear de índices de intensidade de dor, esse autor verificou uma similaridade nos resultados entre as mesmas. Para Collins *et al.* (1997) dores moderadas seriam aquelas acima de 30mm numa escala analógica visual.

Segundo Hupp *et al.* (2009), a exodontia de terceiros molares retidos está indicada como: prevenção de doença periodontal, prevenção de cáries dentárias, prevenção de pericoronarite, prevenção de reabsorção radicular, quando estiver sob áreas de futuras próteses dentárias, prevenção de cistos e tumores odontogênicos, tratamento de dores sem origem aparente, prevenção de fraturas mandibulares, facilitação do tratamento ortodôntico. As contra-indicações são em menor número e englobam pacientes nos extremos de idade ou com comprometimento sistêmico significativo, ou ainda quando há a possibilidade de dano excessivo às estruturas adjacentes durante o ato cirúrgico.

Vários fatores podem influenciar significativamente a resposta inflamatória desse tipo de intervenção, idade, gênero, história médica, uso de contraceptivos orais, presença de pericoronarite, má higiene oral, tabagismo, tipo de inclusão, duração do procedimento, técnica cirúrgica, antissepsia, experiência do cirurgião, uso de antibióticos no perioperatório ou de medicamentos intra-alveolares, qualidade e quantidade do anestésico e técnica anestésica, (Sisk *et al.*, 1986; Bouloux *et al.*, 2007).

## **2.2 Anti-inflamatórios esteroidais**

Essa classe de fármacos é muito utilizada na Odontologia para controlar a dor e a inflamação. São considerados potentes anti-inflamatórios para procedimentos cirúrgicos quando comparados aos AINEs (Vane & Botting, 1995; Andrade, 2006; Mehrabi *et al.*, 2007).

Muitos estudos têm sido conduzidos para avaliar a eficácia dos corticoides na redução de complicações pós-cirúrgicas ocorridas após procedimentos de cirurgia oral, particularmente após a remoção de terceiros molares retidos. A metilprednisona, betametasona e a dexametasona são os corticoides mais estudados e empregados para esse fim em várias dosagens e vias de administração (Kim *et al.*, 2009).

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

Skjelbred & Lokken (1982) injetaram 9 mg de betametasona intramuscular em 24 voluntários que realizaram exodontias de terceiros molares, num estudo duplo-cego e cruzado, comparando com placebo. Os resultados mostraram uma redução significativa do edema e da dor no grupo do corticoide.

Schmelzeisen & Frolich (1992) avaliaram o uso de 6 mg de dexametasona, fornecidos 12 horas antes ou 12 horas após exodontia, comparados a placebo, em exodontias de terceiros molares e observaram redução significativa do edema, da limitação na abertura de boca e da dor, no grupo que utilizou corticoide. A quantidade de analgésicos solicitados após cirurgia foi reduzida em 37% com

administração de dexametasona e 76% dos pacientes preferiram o protocolo da dexametasona.

Neupert *et al.* (1992) avaliaram 60 pacientes com necessidade de remoção de terceiros molares inferiores retidos bilateralmente, por meio de um estudo duplo-cego e randomizado, na finalidade de quantificar os efeitos da redução do processo inflamatório no pós-operatório de cirurgias de terceiro molar. Os autores administraram dexametasona 4 mg por via intravenosa, 5 a 10 minutos antes do procedimento da primeira cirurgia (lado direito ou esquerdo), e o lado contralateral ao escolhido da primeira cirurgia foi utilizado como controle. Para esse lado foi administrado 1 mL de solução estéril de soro fisiológico por via intravenosa. A medicação de analgesia de escape foi o acetaminofeno. Dados foram coletados no pré e pós-operatório por 4 dias consecutivos. Os autores realizaram um método próprio para mensuração do edema na face; a dor foi determinada por uma escala de 4 pontos e a limitação da abertura bucal pela abertura interincisal; os autores não encontraram diferenças para o edema e a dor entre os tratamentos empregados, porém, para a limitação da abertura bucal e para visão global do tratamento quanto a dor, o uso do esteroide mostrou-se significativamente melhor, apresentando a abertura interincisal, diariamente averiguada, de 4 a 6 mm maior do que o lado controle para o mesmo período averiguado. A maioria dos pacientes escolheu o lado em que foi administrado esteroide como sendo o lado que tiveram o mínimo de dor, numa relação de 4:1. Não houve aumento na taxa de complicações no lado controle em relação ao lado em que o paciente recebeu esteroide.

Baxendale *et al.* (1993) compararam a dexametasona 8 mg com placebo, fornecido oralmente 2 horas antes da cirurgia, em 50 voluntários, com exodontias múltiplas de terceiros molares, cirurgias estas padronizadas. Os voluntários do grupo da dexametasona apresentaram valores significativamente menores na

escala de dor e edema, 4 horas após a cirurgia, quando comparado ao grupo placebo, não houve diferenças em relação ao trismo.

Ustun *et al.* (2003) comparam os efeitos da administração intravenosa de 1,5 mg/kg e 3 mg/kg de metilprednisolona (IV) na dor, limitação da abertura bucal e edema pós-operatórios de cirurgias de terceiros molares. Vinte e seis pacientes com terceiros molares em posição simétrica foram incluídos nesse estudo cruzado e duplo-cego. As doses foram administradas 1 hora antes da cirurgia. A dor foi determinada pela escala visual analógica. Os pacientes foram mensurados no segundo e no sétimo dia pós-operatórios. A medicação analgésica de escape foi o acetaminofeno 500 mg. Os resultados mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sugerindo que não é necessário aumentar as doses de corticoide para mitigar a inflamação pós-operatória, considerando os potenciais efeitos colaterais dos corticoides.

Os resultados do estudo de Moore *et al.* (2005) mostraram que a combinação da administração de rofecoxibe 50 mg pré-operatoriamente (30 minutos antes da cirurgia) e o uso da dexametasona 10 mg IV no intra-operatório (10 minutos após o início da cirurgia) minimizou consideravelmente a dor e a limitação da abertura bucal após cirurgia de terceiros molares. Para isso, 35 indivíduos foram submetidos a um estudo duplo-cego e placebo controlado, divididos em 4 tratamentos: 1. administração de placebo VO antes da cirurgia e IV no intra-operatório; 2. administração de rofecoxibe 50 mg VO antes e placebo IV no intra-operatório; 3. placebo VO antes e dexametasona 10 mg IV no intra-operatório; e 4. rofecoxibe 50mg VO antes e dexametasona 10 mg IV no intra-operatório. Os indivíduos utilizaram a escala visual analógica por 12 horas após a cirurgia e a abertura interincisal foi verificada no 1º, 2º, 3º e 7º dias após a cirurgia. O grupo que recebeu placebo e dexametasona intra-operatoriamente mostrou índice de limitação de abertura próximo ao índice do grupo que recebeu a combinação de rofecoxib 50 mg e dexametasona 10 mg. Em todos os tratamentos,

os autores concluíram que a limitação da abertura bucal foi mais severa no primeiro e segundo dias após a cirurgia.

Na proposta de avaliar se a combinação de anti-inflamatórios é mais efetiva do que o uso da droga isolada, Buyukkurt *et al.* (2006) analisaram os efeitos sobre a dor o edema e a limitação da abertura bucal após cirurgias de terceiro molar com a administração de uma dose única pós-operatória de prednisolona 25 mg (IM) e compararam com uma dose combinada de prednisolona 25 mg (IM), seguida da prescrição de diclofenaco por 2 vezes ao dia, também administrados após as cirurgias. Tiveram como medicação de escape para o alívio da dor, a prescrição do acetaminofeno 500 mg de 4 em 4 horas, se houvesse dor. Quarenta e cinco pacientes participaram da pesquisa e foram divididos em 3 grupos de 15 pacientes. Os dois primeiros grupos foram divididos nas administrações supracitadas e o terceiro grupo recebeu solução salina (IM) e serviu como controle. A dor pós-operatória foi avaliada pela escala visual analógica e o edema e a limitação da abertura bucal foram mensurados no segundo e sétimo dias após a cirurgia. Os resultados mostraram que, tanto o grupo que combinou os medicamentos quanto o grupo que utilizou a prednisolona em dose única apresentaram maior remissão da dor na sétima hora pós-operatória, comparados ao grupo controle. O grupo que utilizou os medicamentos combinados apresentou menor limitação da abertura bucal no segundo e sétimo dias, quando comparado aos grupos de dose única e controle. O edema no segundo dia foi menor no grupo de doses combinadas e no grupo de dose única, quando comparados com o grupo controle, e no sétimo dia, o edema no grupo de doses combinadas foi menor que o grupo de dose única e o controle. No conjunto, os melhores resultados foram do grupo de doses combinadas, portanto, a conclusão dos autores é de que combinação de prednisolona em dose única com diclofenaco deve ser realizada sempre que o edema for previsto.

López-Carriches *et al.* (2006) também avaliaram os efeitos sobre a inflamação após cirurgias de terceiros molares com a metilprednisolona e o diclofenaco sódico. O estudo foi realizado com 73 pacientes escolhidos de forma aleatória, sendo 36 para a administração de diclofenaco sódico 50 mg, de 8 em 8 horas, por 3 dias, e 37 pacientes para administração de metilprednisolona 4 mg, de 8 em 8 horas, por 3 dias. Como medicação de escape para dor foi prescrito dipirona 575 mg (a cada 6 a 8 horas). Nas 24 horas após a cirurgia, os pacientes do grupo do diclofenaco apresentaram maior edema em uma das medidas da face. A limitação da abertura bucal foi similar em ambos os grupos. Os autores concluíram que não houve diferença significativa entre os grupos nos resultados, apesar do grupo metilprednisolona apresentar menores valores nas mensurações pós-operatórias de edema e limitação da abertura bucal.

Barroso *et al.* (2006) compararam a combinação de piroxicam 10 mg, 1 mg de dexametasona, 35 mg de citrato de orfenadrina e 2,5 mg de cianocobalamina (Rheumazin<sup>®</sup>) com a administração de apenas piroxicam 20 mg (Feldene<sup>®</sup>) em cirurgia de terceiro molar, avaliando dor e edema. Os fármacos foram administrados por via oral 30 minutos antes da cirurgia e uma vez ao dia por 4 dias consecutivos. A dor foi determinada pela EAV e como analgesia de escape foi utilizado o paracetamol. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com relação ao edema facial. Ambos os fármacos foram igualmente efetivos no controle da dor, embora os efeitos adversos foram menores no grupo do com Rheumazin<sup>®</sup> do que no grupo Feldene<sup>®</sup>. Dessa forma, o estudo sugeriu que Rheumazin<sup>®</sup> mostrou-se melhor na relação risco-benefício em pós-operatório de cirurgia de terceiro molar.

A interação entre os mecanismos de ação dos AINEs e esteróides co-administrados simultaneamente tem mostrado fornecer benefícios anti-inflamatórios e no alívio da dor, sem a presença de efeitos colaterais. Bamgbose *et al.* (2005) avaliaram o efeito anti-inflamatório em dois grupos administrando

dexametasona e diclofenaco potássico simultaneamente, comparando com a administração apenas de diclofenaco potássico. Os autores realizaram a posologia das medicações da seguinte forma: a dexametasona 8 mg foi feita por via endovenosa 30 minutos antes da cirurgia e 4 mg 6 horas após a cirurgia em 2 doses consecutivas apenas, e o diclofenaco 50 mg foi feito por via oral, 30 minutos antes da cirurgia e 50 mg por 2 vezes ao dia, durante 5 dias. No grupo em que foi administrado apenas o diclofenaco, utilizou-se a posologia de forma idêntica ao grupo que administrou os medicamentos de forma associada. Os resultados mostraram que a co-administração de dexametasona e diclofenaco foi significativamente superior, tanto no alívio da dor quanto na diminuição do edema pós-operatório do primeiro e do segundo dia, comparado ao grupo que foi administrado apenas diclofenaco. Porém, quanto a limitação da abertura bucal, as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significantes. Os autores concluíram que a associação das administrações de dexametasona e diclofenaco, em curto prazo, apresentou ótimos resultados na diminuição da dor e edema pós-operatórios.

Leone *et al.* em 2007, em estudo duplo-cego, prospectivo e randomizado, compararam os efeitos anti-inflamatórios da metilprednisolona e do cetoprofeno, após a exodontia de terceiros molares. No início do procedimento cirúrgico, todos os pacientes receberam paracetamol 1g por via intravenosa (IV). Em adição ao analgésico já administrado, os pacientes receberam cetoprofeno 100 mg ou metilprednisolona 1 mg/Kg (IV), também administrados após a anestesia dentária e um pouco antes do procedimento cirúrgico. A dor foi avaliada pela EVA. Quando a dor apresentou-se maior que 30 mm, os pacientes receberam morfina 1 mg (IV), a cada 10 minutos até o alívio da dor. Sessenta e três por cento dos pacientes que receberam metilprednisolona tiveram a escala visual analógica menor que 30 mm, ou seja, pouca dor, enquanto que no grupo do cetoprofeno 42% tiveram a EVA menor que 30 mm; entretanto, não houve diferenças no consumo de morfina

entre os grupos para o alívio da dor. O edema foi avaliado apenas nas 4 horas pós-operatórias e foi observado um edema significativo em 15 pacientes do grupo da metilprednisolona, enquanto que no grupo do cetoprofeno o edema foi considerável em 21 pacientes. Os autores observaram que foi pequena a diferença no alívio da dor após as cirurgias, entre a metilprednisolona e o cetoprofeno, porém, a metilprednisolona associada com o paracetamol apresentou uma analgesia transitória melhor do que o cetoprofeno. No entanto, essa diferença foi facilmente igualada quando no grupo do cetoprofeno foi administrada uma baixa dose de morfina para o alívio da dor.

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

Markiewicz *et al.* (2008), numa meta-análise para medir os efeitos de corticoides sobre edema, limitação da abertura bucal e dor em períodos pós-operatórios precoces (1 a 3 dias) e tardios (4 a 7 dias) após exodontias de terceiros molares, verificaram em 12 artigos que atenderam os critérios de inclusão, que a administração de corticoides produz efeito de médio a moderado na redução dos sintomas inflamatórios pós cirurgia, reduzindo edema e limitação da abertura bucal quando comparados aos controles. Com relação à dor, devido ao limitado número de experimentos clínicos que atenderam às especificações da meta-análise, seu poder foi limitado.

Chopra *et al.* (2009) estudaram o efeito anti-inflamatório do ibuprofeno, paracetamol, betametasona e serratiopeptidase em 150 pacientes após cirurgia de terceiros molares inferiores. Por meio de sorteio randomizado, os pacientes

receberam ibuprofeno 600 mg, paracetamol 1 g, betametasona 0,5 mg, serratiopeptidase 20 mg ou placebo, por 3 vezes ao dia, sendo a primeira dose de cada fármaco realizada 1 hora após a cirurgia. A avaliação da eficácia anti-inflamatória foi feita usando fita métrica (para o edema), escala visual analógica (para avaliação da dor), capacidade de abertura bucal e temperatura presente na cavidade oral. Além dessas avaliações, foram também observados os efeitos dos tratamentos no sangramento, na cicatrização da ferida, na necessidade de utilização da medicação de escape e nos parâmetros hematológicos. O escore do pico de dor foi averiguado nas 5 a 6 horas pós-operatórias e por 7 dias. Como resultado, os autores verificaram que a betametasona mostrou significativa atividade analgésica desde o primeiro dia pós-operatório, comparando com o ibuprofeno, que foi o fármaco mais efetivo na redução do pico da dor no terceiro e quarto dias pós-operatórios. A limitação da abertura bucal foi mínima com a betametasona em relação aos demais medicamentos no terceiro e quinto dias. O ibuprofeno e a betametasona foram significativamente mais efetivos do que o grupo placebo na redução do edema. Um significativo aumento da temperatura no local operado ocorreu somente no primeiro dia em todos os grupos. A serratiopeptidase não mostrou significativa ação anti-inflamatória e nem analgésica. Moderados efeitos adversos, tais como vômito, sono, náusea e dor de cabeça foram relatados em todos os grupos.

Kang *et al.* (2010) avaliaram 450 pacientes que foram categorizados e divididos randomicamente em 3 grupos de 150 pacientes cada, com o objetivo de analisar o efeito anti-inflamatório da prednisolona após cirurgias de terceiro molar. Os pacientes pertenciam a segunda e terceira décadas de vida; não possuíam nenhuma doença sistêmica e nem quaisquer infecções na região dos terceiros molares inferiores. Um grupo recebeu prednisolona 10 mg e o outro 20 mg; 1 hora antes da cirurgia por via oral. Os pacientes receberam também ibuprofeno 200 mg, antes do início da cirurgia, imediatamente após o término da cirurgia, e a cada

8 horas até o terceiro dia pós-operatório. O grupo controle não recebeu esteróides, apenas AINEs. Os resultados mostraram que, entre os grupos, uma única dose pré-operatória de prednisolona de 20 mg ou 10 mg não mostrou efeitos significantes nos sintomas pós-operatórios, como dor, edema e limitação da abertura bucal; portanto, doses únicas, menores ou iguais a 20 mg, de prednisolona podem não ser suficientes para o alívio dos sintomas pós-operatórios.

Por meio do modelo de estudo com exodontias de terceiros molares impactados, que atualmente é o modelo de análise da dor aguda mais comum e amplamente utilizado para avaliar a potência analgésica de vários fármacos em cirurgia oral em humanos, Sotto-Maior *et al.* (2011) realizaram um estudo cruzado e randomizado para comparar os efeitos anti-inflamatórios dos corticoides e AINEs inibidores da COX-2, na dor, no edema e na limitação da abertura bucal, após exodontias de terceiros molares inferiores impactados. Para isso, 50 indivíduos (25 homens e 25 mulheres) com idade entre 18 e 29 anos, sem quaisquer problemas locais ou sistêmicos, apresentando terceiros molares inferiores em posição similar, receberam etoricoxibe 120 mg e dexametasona 4 mg, administrados 1 hora antes do procedimento cirúrgico, sendo empregado um fármaco para cada lado a ser operado. A dor foi avaliada por meio da escala visual analógica, a diminuição do edema foi avaliada através da variação de pontos de referência na face e a limitação da abertura bucal pela variação da distância interincisal. Os dados foram acompanhados no pré-operatório, em 24 e 48 horas pós-operatórias. Não houve diferença estatisticamente significativa em ambos os tratamentos empregados, porém, nas 48 horas pós-operatórias o edema facial mostrou-se aumentado apesar de haver uma redução da abertura bucal em ambos os tratamentos. Os autores concluíram que os efeitos anti-inflamatórios dos AINEs e esteróides nas dosagens empregadas mostraram efeitos similares na dor, edema e limitação da abertura bucal.

### **2.3 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) - Nimesulida**

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são responsáveis por inibir a síntese de prostaglandinas, mediante inativação das cicloxigenases COX-1 e COX-2, enzimas estas responsáveis por sua síntese. Dessa forma realizam o controle da inflamação e alívio da dor, mostrando eficácia em cirurgias de terceiros molares retidos, com boa aceitação pelos profissionais e pacientes (Vane & Botting, 1995; Kean & Buchanan, 2005; Kim *et al.*, 2009).

Estudos em modelos clínicos e experimentais têm também demonstrado atividades dos AINEs sobre outros mediadores inflamatórios. Entre esses mecanismos, estão a inibição do acúmulo de leucócitos nos locais inflamados, ativação e expressão dos receptores de superfície celular, inibição da angiogênese, indução da apoptose celular, diminuição dos radicais oxigenados tóxicos livres e ações sobre a lipoxigenase (Celotti & Laufer, 2001).

Apresentando essencialmente propriedades semelhantes no controle da dor, inflamação e febre, os efeitos adversos constituem o principal fator na escolha individual de AINEs (Kean & Buchanan, 2005).

Entre os AINEs indicados para controle do processo inflamatório, a nimesulida constitui um dos mais empregados. Nimesulida (4-nitro-2-fenoximetanosulfonilida) é um fármaco anti-inflamatório não-esteróide (AINE), que difere dos outros compostos desta categoria por apresentar um radical sulfonilida em lugar de um radical carboxílico. Semelhante a outros AINEs, possui também ação analgésica e antipirética. Inibe em uma taxa maior a enzima cicloxigenase-2, e em menor grau a enzima cicloxigenase-1, reduzindo a síntese de prostaglandinas relacionadas à inflamação e resultando em uma excelente tolerabilidade, incluindo uma baixa incidência (cerca de 9%) de efeitos adversos gastrointestinais (Bocanegra *et al.*, 2005).

A nimesulida foi desenvolvida pelo Dr. George Moore e colaboradores no laboratório Riker (Northridge, Califórnia, EUA) mais tarde adquirido pela empresa

3M em meados de 1975. O nome químico do componente é 4-nitro-2-fenoximetanosulfonamida, nome este que serviu como base para seu nome genérico nimesulida. Subsequentemente, em 1980, foi licenciado pela Helsinn Healthcare (Suíça), sendo primeiramente lançado e comercializado na Itália em 1985, onde se tornou o AINE mais prescrito e usado naquele país (Rainsford, 2006; Levrini *et al.*, 2008).

A nimesulida apresenta rápida absorção no trato gastrointestinal, pico de concentração plasmática variando de 3 a 6,5 mg/L, sendo alcançado 1 a 3 horas após ingestão oral nas doses diárias recomendadas de 100 mg (Rainsford, 2006).

O uso da nimesulida no tratamento sintomático da dor inflamatória é indicado também pelo rápido começo da ação analgésica do fármaco que é evidenciado em apenas 15 minutos após administração. Isto faz deste anti-inflamatório uma opção valiosa quando um rápido alívio da dor é necessário (Arbex *et al.*, 1992; Ferrari *et al.*, 1993).

A distribuição em ratos mostrou rápido acúmulo do medicamento na gordura, no fígado, no rim, com alguns indícios no tecido cerebral. Existe bioequivalência similar nas diferentes formas de dosagem oral, tais como comprimido, cápsula e suspensão (Bianchi & Broggin, 2002; Bernareggi & Rainsford, 2005).

Esse medicamento é indicado para tratamento de dor aguda, tratamento sintomático da dor profunda de osteoartrite e dismenorréia, sendo comercializada em diversos países da Europa, América Latina e Ásia. No tratamento da dor aguda, a nimesulida tem provado eficácia em várias condições de dor com diferentes etiologias, incluindo dor lombar, inflamação pós-traumática, dor odontológica e dor pós-operatória diversa, bem como nas dores de cabeça e nos episódios de enxaqueca (Rainsford, 2006; Binning, 2007).

De fato, a eficácia e segurança da nimesulida foram avaliadas em cerca de 200 experimentos clínicos e em mais de 90.000 pacientes com inflamação aguda e

condições dolorosas (Rainsford, 2006). Nesses estudos, a eficácia da nimesulida foi consistentemente superior ao placebo e similar ou superior a outros AINEs como diclofenaco, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, cetoprofeno e celecoxibe, mostrando rápido início de ação analgésica (Huskisson *et al.*, 1999; Rainsford, 2006; Binning, 2007).

O perfil de segurança da nimesulida é consistente com aquele de toda classe dos AINEs, mostrando uma menor propensão para efeitos adversos na pele, nos rins e no sistema cardiovascular. Há também evidências de que é mais bem tolerado que qualquer outro AINE, com particular referência à úlcera gastrointestinal, sangramento e perfuração gástrica (Porto *et al.*, 1994; Conforti *et al.*, 2001; Rainsford, 2006).

Irritação gástrica é o primeiro fator considerado na escolha de AINEs pelos clínicos que prescrevem esses fármacos. Outros fatores que são levados em consideração são: reações alérgicas, irritações na pele, complicações renais, alterações nos níveis de enzimas hepáticas e hepatopatias (Simon & Namazy, 2003; Sanches-Borges *et al.*, 2002).

Suleyman *et al.* (2008) afirmaram que o efeito anti-inflamatório da nimesulida é similar a outros clássicos AINEs. Entretanto apresenta o diferencial de prevenir úlceras gástricas induzidas por outros AINEs, sendo seu efeito gastroprotetor ocasionado por um mecanismo completamente diferente, o qual os outros inibidores seletivos de COX-2 não apresentam. Isto coloca a nimesulida como um AINE atípico. Além disso, enquanto outros inibidores seletivos de COX-2 aumentam o risco de doenças cardiovasculares, a nimesulida não exerce cardiotoxicidade significativa.

Suas menores reações adversas devem-se a suas propriedades físico-químicas (alto pka de 6,6 e lipofilicidade) bem como estabilização de mastócitos que liberam histamina. Em contraste aos coxibs, a nimesulida não apresenta toxicidade cardiovascular considerável (Rainsford, 2006).

Desordens hepato-biliares associadas com nimesulida compõem 14,3% das reações adversas associadas ao fármaco. Como outros AINEs, a nimesulida está associada, embora com pouca frequência, com a elevação dos níveis de transaminase (AST, ALT) e também raramente com a icterícia colestática. Em muitos casos a remoção do fármaco resulta na restauração dos níveis de transaminase hepática (Bjarnason *et al.*, 2005). Boelsterli (2002) afirmou que as possíveis reações hepáticas atribuídas à nimesulida seriam idiossincrásicas.

Rubenstein & Laine (2004), em uma revisão sistemática sobre a hepatotoxicidade dos AINEs, verificaram que o uso dos mesmos em 396.392 pacientes com exposição cumulativa, resultou na possibilidade de um pequeno aumento no risco de hepatotoxicidade, mas que este seria clinicamente insignificante.

Walker *et al.* (2008) analisaram, num estudo retrospectivo na Unidade de Terapia de Fígado na Irlanda, se a nimesulida estava associada com fulminante falha hepática. Todos os pacientes que receberam transplante de fígado por falha hepática entre janeiro de 1994 a março de 2007 foram avaliados e as medicações usadas dentro de 6 meses previamente aos transplantes foram pesquisadas. Foram identificados 32 pacientes com falha hepática fulminante e necessitaram de transplante de fígado, sendo que em seis (18,75%) desses pacientes houve associação com a nimesulida.

Wang *et al.* (2009) analisaram doenças hepáticas induzidas por fármacos num período de 8 anos entre 2002 e 2007. Dentre os fármacos que estavam implicados em injúria de fígado em 30 pacientes, as ervas chinesas eram as mais frequentemente listadas e, dentre os outros medicamentos, a nimesulida.

Bessone (2011), numa análise crítica de resultados da literatura relacionando AINEs e hepatotoxicidade, verificou que muitos dos AINEs são medicamentos seguros com baixo risco para injúria hepática, mas que a nimesulida tem ligação com uma alta frequência de danos hepáticos.

Para Loh (2011), embora os benefícios da nimesulida sejam evidentes, a drástica possibilidade de hepatite fulminante não deveria ser desprezada. Ainda que o risco de severo dano hepático seja baixo, essa possibilidade seria maior para a nimesulida, particularmente nos casos de uso crônico e em idosos. A necessidade de transplante de fígado e a ocorrência de mortes faria do uso de nimesulida uma alternativa controversa no controle pós-operatório da limitação da abertura bucal e do edema nas remoções de terceiros molares. A encefalopatia também foi relatada em um indivíduo jovem, mesmo com uso limitado de nimesulida.

A comparação entre a nimesulida (200 mg/dia) e o rofecoxibe (50 mg/dia) no pós-operatório de cirurgias de exodontia de terceiros molares mostrou que ambos tiveram efeito anti-inflamatório similar, embora o rofecoxibe tenha se mostrado mais efetivo em pacientes com molares impactados (Bracco *et al.*, 2004).

Bocanegra *et al.* (2005) compararam o efeito analgésico e as reações adversas no pós-operatório de cirurgias de terceiros molares retidos, com o uso de nimesulida e ibuprofeno, 86 voluntários foram selecionados com idade entre 12 e 60 anos. Os autores verificaram que tanto a nimesulida quanto o ibuprofeno aliviaram a dor num período de 24 horas, entretanto, os resultados sugeriram que a nimesulida tinha um início de ação analgésica mais rápida (menor que 15 minutos) e era mais "forte" (baseado na opinião dos voluntários) do que o ibuprofeno. Os fármacos foram bem tolerados pelos participantes da pesquisa.

Outro estudo (De Menezes & Cury, 2010) mostrou que a nimesulida (100 mg/2xdia/5dias) apresentou um nível de controle de dor similar ao meloxicam (7,5 mg/2xdia/5dias), após cirurgia de exodontia de terceiros molares inferiores impactados. Entretanto, a nimesulida foi mais efetiva no controle do edema e da limitação da abertura bucal.

Apesar dos diversos estudos sobre o tema, ainda não há consenso sobre o melhor protocolo medicamentoso para o controle da dor e inflamação após a exodontia de terceiros molares inferiores retidos. Igualmente, não há estudos que comparem a eficácia da nimesulida com os anti-inflamatórios não esteroidais no modelo de exodontia bilateral de terceiros molares inferiores retidos.

### **3 PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste estudo foi avaliar comparativamente, por meio de um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e cruzado, a eficácia de dois protocolos farmacológicos, esteroideal e não esteroideal, ou seja dexametasona e nimesulida, por meio da mensuração da dor, edema e limitação da abertura bucal tendo como modelo de estudo as exodontias bilaterais de terceiros molares mandibulares retidos.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Amostra

Participaram deste estudo 30 voluntários, estudantes de graduação da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), de ambos os gêneros, com idade entre 18 a 26 anos, em bom estado geral de saúde ASA I, (*American Society of Anesthesiologists*), ou seja, normal saudável, sem distúrbios fisiológicos, bioquímicos ou psiquiátricos. Apresentavam indicação para exodontia dos terceiros molares inferiores retidos bilateralmente em posição similar, segundo a classificação radiográfica de Pell & Gregori (1937).

Essa classificação considera **Classe I:** Há espaço suficiente entre o ramo ascendente da mandíbula e o segundo molar para acomodação do 3º molar (incluso). **Classe II:** Há pouco espaço, isto é, o espaço entre o ramo ascendente e a distal do segundo molar é menor que o diâmetro mesio-distal do 3º molar incluso **Classe III:** Não há espaço, isto é, o 3º molar incluso está quase que ou totalmente incluso no ramo ascendente da mandíbula e ainda **Posição A:** Posição mais alta do dente incluso encontra-se acima do plano oclusal ou na mesma linha do segundo molar inferior. **Posição B:** Posição mais alta do dente incluso encontra-se abaixo do plano oclusal e acima da linha cervical do segundo molar inferior. **Posição C:** A posição mais alta do dente incluso encontra-se abaixo da linha cervical do segundo molar inferior.

Esses participantes foram selecionados no setor de triagem na clínica de cirurgia da Faculdade de Odontologia da UFMS, após realização de exame radiográfico panorâmico. Os dentes a serem extraídos não apresentavam manifestações locais que pudessem contraindicar a intervenção cirúrgica.

Todos os pacientes receberam as informações referentes ao experimento, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1), no qual eram explicados os objetivos e justificativas para a realização do estudo, os benefícios e

os riscos aos quais estariam expostos e os demais itens descritos nas Diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96).

Os pacientes também passaram por uma anamnese inicial a fim de avaliar se os mesmos se enquadravam dentro dos critérios de inclusão ou exclusão.

Após a leitura do documento e esclarecimento das dúvidas dos sujeitos, aqueles que concordaram de livre e espontânea vontade em participar do estudo assinaram o termo, e passaram a ser considerados voluntários da pesquisa. Era garantido ao voluntário o direito de recusar ou abandonar o estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo, sendo informado ao mesmo as formas de contato com todos os pesquisadores envolvidos, bem como do Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, ao qual o presente estudo foi submetido. O estudo foi iniciado somente após a aprovação pelo Comitê de Ética da UFMS, sob protocolo nº 1750/2010, página 61 (Anexo 2).

Durante a anamnese e exame clínico foram considerados critérios de exclusão:

- Presença de doenças sistêmicas;
- Uso de qualquer droga ou medicamento nos últimos 15 dias às cirurgias;
- História de hipersensibilidade a algum dos medicamentos, substâncias e materiais que foram utilizados no experimento;
- Mulheres em gestação ou lactação e período menstrual na época das cirurgias;
- Infecção local como pericoronarites, abscessos e periodontites;
- Trauma ou fraturas na região;
- Pacientes que necessitaram de terapia ansiolítica pré-operatória;
- Patologias associadas ao terceiro molar;
- Relação direta do terceiro molar com o nervo alveolar inferior.

## 4.2 Delineamento

Esse foi um estudo cruzado, duplo cego, com sequência de tratamento aleatória. Os participantes da pesquisa receberam dois tratamentos distintos, em tempos diferentes por via oral, delineados da seguinte maneira:

1) Uma cápsula de dexametasona 8 mg (Vitale, Farmácia de Manipulação) uma hora antes da intervenção e uma cápsula placebo contendo lactose 20 mg (Vitale, Farmácia de Manipulação), 10 minutos após o término da cirurgia e a cada 12 horas, por 3 dias.

2) Uma cápsula placebo, uma hora antes da intervenção e uma cápsula de nimesulida 100 mg (Vitale, Farmácia de Manipulação), 10 minutos após o término da cirurgia e a cada 12 horas, por 3 dias.

Todas as cápsulas eram iguais, mas pré-identificadas por códigos (mantidos por um terceiro pesquisador), de tal maneira que o operador e o voluntário não sabiam de seu conteúdo. Todos os medicamentos tiveram laudos de procedência conforme consta nos Anexos 3 e 4.

Todos os voluntários receberam uma cartela com 10 comprimidos de dipirona sódica 500 mg como medicação de escape para uso em caso de dor, que deveria ser utilizada com intervalo de 6 h e anotado conforme o Anexo 5. Esse esquema posológico de 6h da dipirona foi escolhido uma vez que, os voluntários já se encontravam sob efeito de anti-inflamatório com provável efeito analgésico.



Figura 1 – Aspecto das cápsulas contendo os medicamentos dos protocolos.

O cirurgião responsável pelo procedimento cirúrgico não tinha conhecimento prévio de qual dos protocolos estava sendo utilizado, assim como o voluntário não sabia qual protocolo estava utilizando. A análise dos resultados foi realizada também por profissional sem conhecimento dos protocolos que avaliava, caracterizando um estudo duplo-cego. A medicação foi devidamente separada por um profissional farmacêutico e codificada em protocolos 1 e 2, para que em seguida fosse administrada aos pacientes, sendo identificada somente ao final do experimento, após a análise estatística dos resultados.

#### **4.3 Procedimentos cirúrgicos**

A antissepsia extra-oral foi realizada com uma solução aquosa de digluconato de clorexedina a 2%, (Vitale, Farmácia de Manipulação) e a intra-oral foi feita por meio de um bochecho vigoroso, durante um minuto, com uma solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12% (Vitale, Farmácia de Manipulação).

Foi realizada, inicialmente, anestesia tópica utilizando lidocaína a 5% (Xylocaína Pomada - Astra Zeneca Produtos Farmacêuticos, Ltda.) e, em seguida, foram anestesiados os nervos alveolar inferior e lingual com complementação anestésica para o nervo bucal, utilizando uma seringa do tipo carpule com refluxo (Duflex<sup>®</sup>-Brasil) com agulha gengival longa 27G (Unoject<sup>®</sup> - DFL – Brasil). A complementação para o nervo bucal foi feita de forma associada, através de uma anestesia terminal infiltrativa subperiosteal na região vestibular do fórnix, para possibilitar melhor descolamento do retalho, hemostasia adequada e dessensibilização do nervo bucal.

Para a anestesia foi empregado um volume máximo de 4,5 mL (equivalente ao contido em dois tubetes e meio), da solução anestésica de cloridrato de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 (Articaine<sup>®</sup> - DFL – Brasil).

#### **4.3.1 Intervenção cirúrgica**

As exodontias dos terceiros molares inferiores retidos foram realizadas pelo mesmo operador, no período da manhã, com intervalo mínimo de 21 dias empregando a incisão de Avellanal, com os seguintes procedimentos:

1 – incisão mucoperiosteal linear, com auxílio de uma lâmina de bisturi número 15 (Med Blade<sup>®</sup> - Brasil) na região distal do segundo molar inferior associada a incisão relaxante vestibular na região mesial do segundo molar (retalho em L);

2 - na sequência foram realizadas a sindesmotomia e descolamento mucoperiosteal, com destaca-periósteo do tipo Freer (Quinelato<sup>®</sup> - Brasil). Foi utilizado o afastador de Minnesota (Quinelato<sup>®</sup> - Brasil) para exposição do campo operatório;

3 – ostectomia e odontosecção por meio de fresa tronco-cônica nº 702 (KG Sorensen<sup>®</sup> - Brasil) montada em caneta de Alta Rotação Magno 604 (Kavo<sup>®</sup> – Brasil);

4 – irrigação assistida com soro fisiológico estéril de NaCl 0,9% (Sanobio<sup>®</sup> - Brasil);

5 – exodontia com auxílio de extratores tipo Seldin (nº 2, 1R ou 1L) (Quinelato<sup>®</sup> - Brasil);

6 – curetagem, inspeção cuidadosa, remoção de espículas ósseas com lima para osso (Quinelato<sup>®</sup> - Brasil) e irrigação abundante da loja cirúrgica com solução fisiológica estéril de NaCl 0,9%;

7 – coaptação das bordas da ferida, seguida de sutura simples com pontos separados, empregando fios de seda 4.0 Ethycon (Johnson & Johnson).

As intervenções cirúrgicas foram sempre realizadas no período matutino (entre 8 e 10 horas), em ambiente climatizado, nas dependências da clínica de

cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial do curso de Odontologia da UFMS (Universidade Federal de Mato Grosso do Sul).

Todos os voluntários receberam orientações pós-operatórias conforme Anexo 6.

#### **4.4 Avaliação da dor pós-operatória**

Para a avaliação da presença e intensidade da dor pós-operatória, foi empregada uma ficha, identificando o voluntário e o protocolo utilizado (Anexo 5).

Esta mesma ficha continha uma escala analógica visual de onze pontos em caixa (BS-11), na qual os pacientes foram orientados a anotar a presença e o grau de dor manifestada durante as 24 horas após a cirurgia. A BS-11 é uma linha com onze caixas idênticas cujos quadrados extremos representam os limites da dor, ausente e severa (Anexo 5) (Jensen *et al.*, 1986; Martineli *et al.*, 2001).

Nos casos em que a intensidade da dor obrigou o uso de medicação analgésica de escape, os voluntários foram instruídos a tomar um comprimido de dipirona sódica (500 mg) via oral, sendo que foram fornecidos 10 comprimidos para cada voluntário, de forma que anotassem na ficha o horário de ingestão deste medicamento, assim como a experiência de dor nesse momento (Giroto, 2003). Caso a dor persistisse, esse procedimento poderia ser repetido o quanto fosse necessário, obedecendo a um intervalo mínimo de 6 horas entre as doses. As anotações foram feitas, com 2, 6, 12 e 24 horas de pós-operatório.

##### **4.4.1 Avaliação da presença de infecção no local operado**

A infecção no pós-operatório foi investigada por meio de exame físico, sendo caracterizada pela presença de dor aguda, febre, limitação da abertura bucal, linfadenite e exsudato purulento. Caso esses sinais e sintomas se manifestassem após um período de 72 horas após término da cirurgia, era

realizado tratamento que a infecção exigisse. Caso essa complicação ocorresse, o voluntário era automaticamente excluído do estudo.

#### **4.5 Avaliação da presença de efeitos colaterais da medicação empregada**

Ainda na mesma ficha de avaliação da dor, foi questionado ao paciente a ocorrência ou não de efeitos colaterais relacionados aos fármacos empregados na presente pesquisa, verificando-se a presença de sonolência, tontura, relaxamento muscular, problemas gastrintestinais (acidez estomacal, náuseas, vômito) e sinais de alergia (urticária, coceira) dentre outros sinais e sintomas.

#### **4.6 Método de avaliação do edema pós-operatório**

No pré-operatório foi avaliado o contorno facial do paciente através da técnica descrita por Markovick & Todorovic (2007). Essa técnica (Figura 1) consiste na medida da distância entre a ponta do queixo até o bordo inferior do lobo auricular (PQLA).

Estas medidas foram anotadas em fichas individuais (Anexo 7).



Figura 2. Método de medida do edema facial segundo Markovick & Todorovic (2007).

O edema foi avaliado no pós-operatório de 24 e 48 h e medido em cm. A fim de garantir a precisão das medidas, foram realizadas pequenas marcas nos pontos já descritos, (parte inferior do lobo auricular e linha média na ponta do queixo) com tinta tipo "henna", a qual permaneceu por aproximadamente 15 dias.



Figura 3. Produto tipo "henna" usado para marcar os pontos de referência e o método de medida do edema facial realizado no estudo.

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

Para avaliação da abertura bucal foi considerada a abertura máxima pré-operatória, medida em milímetros, com um paquímetro digital (Mitutoyo, Japão), na borda incisal entre os incisivos centrais superiores e inferiores direitos. Esse procedimento foi realizado também após 3 e 7 dias de pós-operatório, sendo considerada a diferença entre os valores pós e pré-operatórios como valor da limitação abertura bucal em milímetros (Anexo 7).

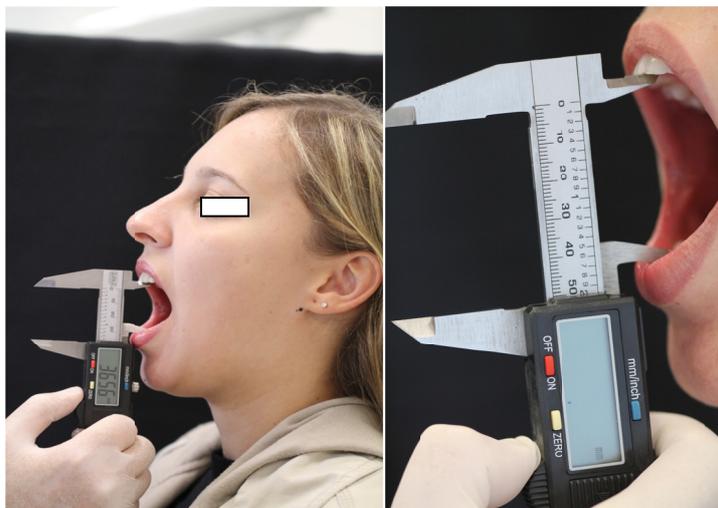


Figura 4 – Procedimento para medida da abertura bucal sendo feita com paquímetro.

#### **4.8 Análise dos resultados**

Os valores obtidos durante o estudo foram comparados através do teste  $t$  ou de Wilcoxon (*Wilcoxon Signed Rank test*) e teste de ANOVA, ambos para amostras relacionadas, na dependência da distribuição dos valores. O nível de significância adotado foi de 5%, e teste Friedman.

Uma amostra com 26 voluntários, considerando a metodologia utilizada (estudo duplo-cego, cruzado, randomizado), fornece um poder de teste de 90% com alfa de 0,05 para detectar a diferença de 10% entre duas médias com 15% de desvio padrão das diferenças entre elas, utilizando o teste  $t$  de *Student* pareado. Assim, a amostra de 30 voluntários mostrou ser suficiente para o presente estudo.

## 5 RESULTADOS

No presente estudo, foram observados 38 voluntários e 30 aderiram ao protocolo de pesquisa e foram incluídos no estudo, desses 17 eram voluntários do gênero feminino, com idade média de 21,3 ( $\pm 2,2$ ) anos e 13 do gênero masculino, com idade média de 20,9 ( $\pm 2,1$ ) anos. Não houve diferenças estatisticamente significantes (teste t,  $p = 0,6469$ ) entre os gêneros em relação à idade.

A Figura 5 mostra o volume de anestésico local utilizado em função dos grupos em estudo. Não houve diferenças estatisticamente significantes (teste de Wilcoxon pareado,  $p > 0,05$ ) entre os grupos.

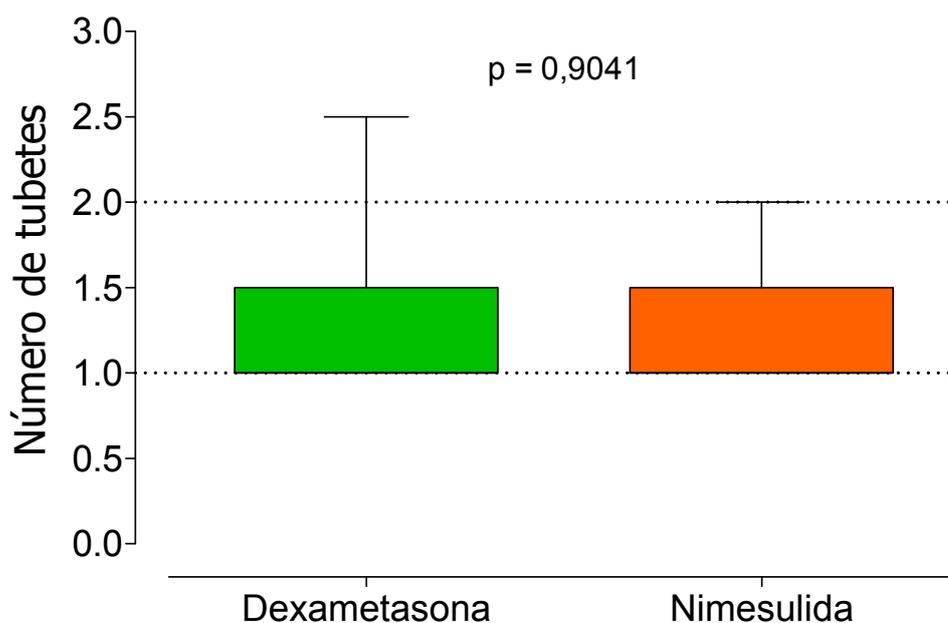


Figura 5. Volume de solução anestésica (média $\pm$ desvio padrão) utilizados em função dos grupos. As linhas pontilhadas marcam o equivalente a 1 e 2 tubetes. A barra central representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis e as suíças representam os valores máximo e mínimo. Letras distintas representam diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) entre os períodos considerando um mesmo grupo.

O tempo necessário ao procedimento cirúrgico para o grupo "dexametasona" foi de 15,1 ( $\pm 7,5$ ) minutos e para o grupo "nimesulida" foi de 15,3 ( $\pm 8,5$ ) minutos, sendo que a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa (teste t pareado,  $p= 0,9382$ ). Desta forma, o procedimento anestésico/cirúrgico não diferiu entre os grupos e, provavelmente, não interferiu nos resultados observados.

A Figura 6 mostra a medida do edema facial em função dos grupos.

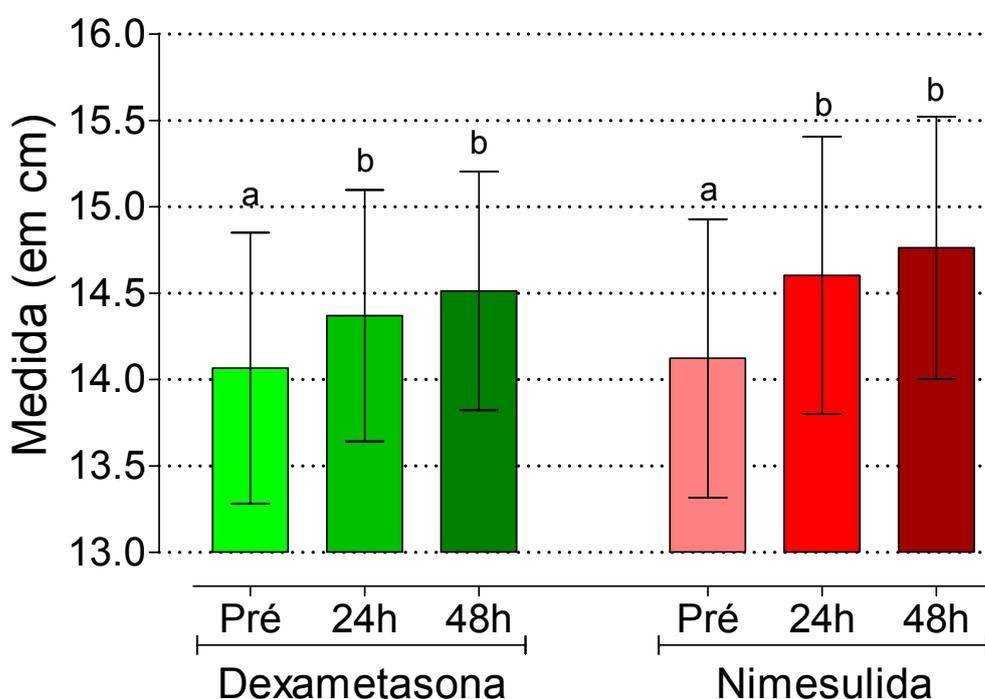


Figura 6. Medida (média $\pm$ DP) do edema facial em função dos tempos operatórios e dos grupos. Letras distintas mostram diferenças estatisticamente significantes entre os tempos operatórios, considerando um mesmo grupo.

A análise dos dados revelou que para o grupo dexametasona houve um aumento estatisticamente significativo (ANOVA para medidas repetidas,  $p < 0,05$ ) do edema facial nos períodos de 24h e 48h para os dois grupos. Considerando o

grupo dexametasona, o aumento entre o período Pré e 24h foi de  $0,3 \pm 0,27$ cm (ou de  $2,2 \pm 2,0\%$ ) e de  $0,45 \pm 0,39$ cm (ou  $3,3 \pm 3,0\%$ ) entre o período Pré e 48h. Para o grupo nimesulida, os aumentos do edema facial verificados entre Pré-24h e Pré-48h foram, respectivamente, de  $0,48 \pm 0,38$ cm (ou  $3,4 \pm 2,7\%$ ) e  $0,64 \pm 0,55$ cm (ou  $4,6 \pm 4,1\%$ ). Além disso, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos dexametasona e nimesulida, considerando um mesmo período de tempo. Assim, as diferenças de edema facial entre os tratamentos não foram significativas.

A Figura 7 mostra a medida da abertura bucal em três períodos: antes da cirurgia ("pré"), 3 dias e 7 dias (antes da remoção da sutura).

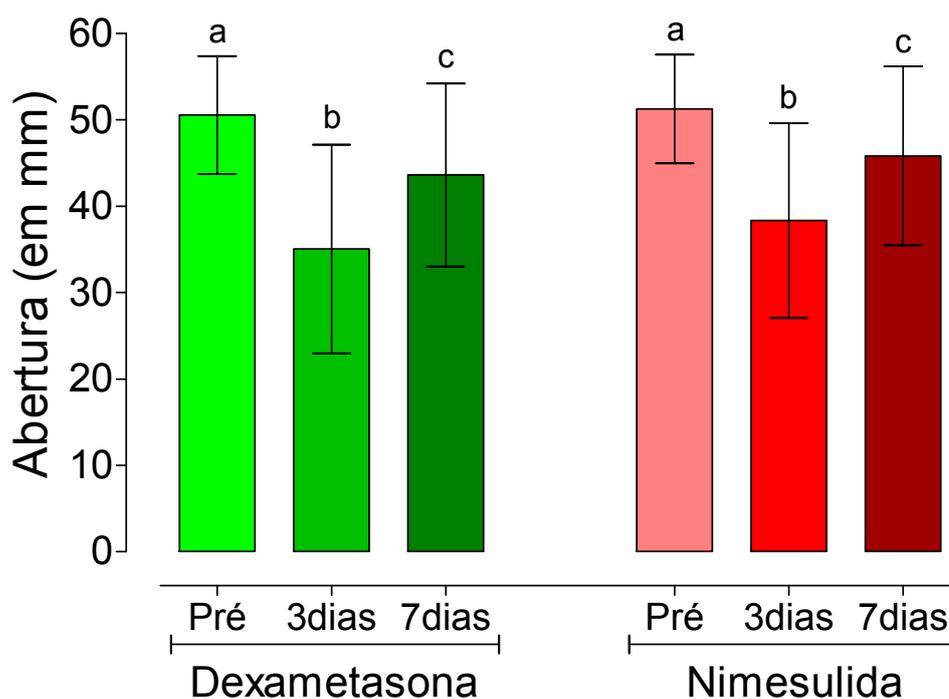


Figura 7. Medida (média±DP) da abertura bucal em três momentos distintos. Letras distintas mostram diferenças estatisticamente significantes entre os tempos operatórios, considerando um mesmo grupo.

Houve, para o grupo dexametasona, uma redução da abertura da boca de  $31\pm 22,2\%$  ( $15,5\pm 10,6\text{mm}$ ) após 3 dias e de  $14,1\pm 17,1\%$  ( $6,9\pm 7,8\text{mm}$ ) após 7 dias. Para a nimesulida, a redução após 3 dias foi de  $25\pm 20,6\%$  ( $12,9\pm 11,0\text{mm}$ ) e de  $10,4\pm 17,2\%$  ( $5,4\pm 9,2\text{mm}$ ) após 7 dias. As diferenças entre as aberturas de boca nos três períodos foram estatisticamente significantes (ANOVA para medidas repetidas,  $p < 0,05$ ) considerando um mesmo grupo. Entretanto, os grupos não diferiram entre si quando um mesmo período foi considerado, indicando que, mais uma vez, as diferenças entre os tratamentos não foram significativas.

A Figura 8 mostra os valores da EAV em função dos períodos pós-operatórios e dos grupos em estudo.

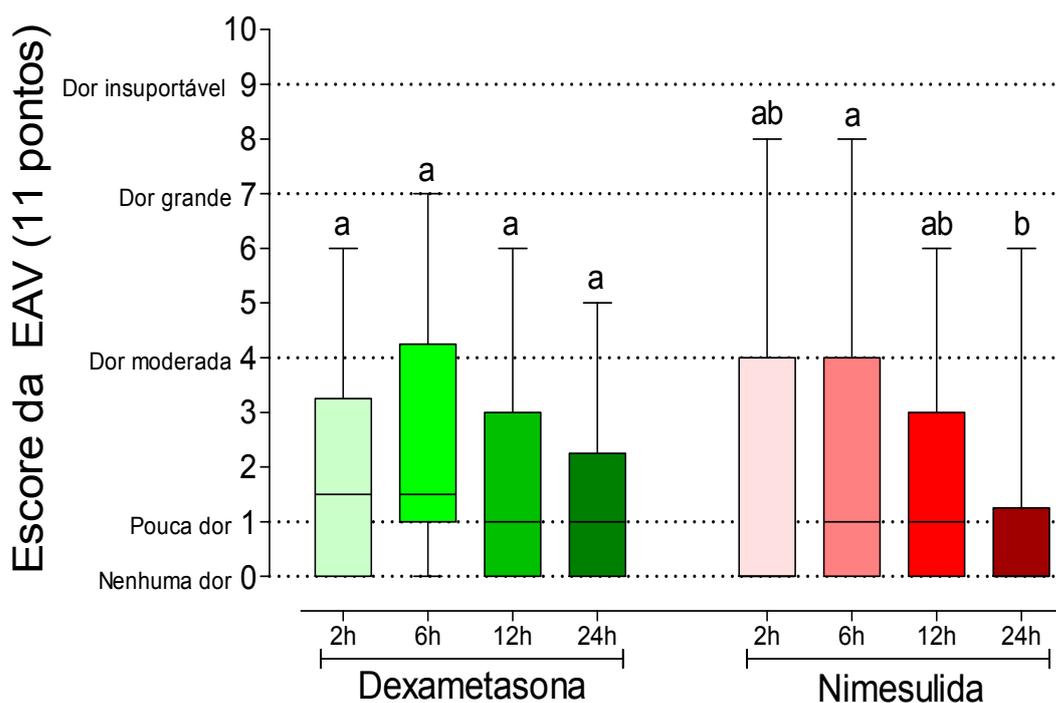


Figura 8. Dor medida pela EAV em função dos períodos pós-operatórios e grupos. A barra central representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis e as suíças representam os valores máximo e mínimo. Letras distintas representam diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) entre os períodos considerando um mesmo grupo.

Considerando que as "caixas" na Figura 8 representam 75% da população estudada em cada período, a maioria das respostas de dor dos voluntários situou-se na faixa considerada como sendo "pouca dor" para ambos os grupos. Entretanto, houve relatos de dor moderada pontuais em praticamente todos os períodos dos dois grupos.

Além disso, foi possível observar que não houve diferenças estatisticamente significantes (teste de Friedman,  $p > 0,05$ ) entre a dor relatada nos diferentes períodos para o grupo dexametasona. Para o grupo nimesulida, a dor relatada após 24 horas foi significativamente menor (teste de Friedman,  $p < 0,05$ ) do que aquela relatada após 6 horas. Não foram observadas diferenças significativas entre os demais períodos. Não houve diferenças estatisticamente significantes (teste de Friedman,  $p > 0,05$ ) entre os grupos em nenhum dos períodos estudados.

A análise (teste de Wilcoxon) da quantidade de analgésicos ingeridos (mediana – 1º/3º quartís) no período pós-operatório (Figura 9) revelou que, quando os voluntários foram submetidos ao tratamento dexametasona (1 – 0/2,75 comprimidos), estes consumiram maior ( $p < 0,05$ ) quantidade de analgésicos do que quando submetidos à nimesulida (0 - 0/1 comprimidos).

A Tabela 1 mostra a relação entre o número de analgésicos consumidos nos dois grupos em estudo.

Tabela 1. Número absoluto de analgésicos consumidos nos dois momentos operatórios.

		Número de comprimidos analgésicos							Total
		Dexametasona							
		0	1	2	3	4	5	6	
Nimesulida	0	7	7		2	1		1	18
	1	2	1	2					5
	2	2		1	1				4
	3						2	1	3
Total		11	8	3	3	1	2	2	30

Foi possível observar que 30% dos voluntários utilizaram a mesma quantidade de analgésicos nos dois períodos. Para o grupo da dexametasona e da nimesulida, respectivamente, 63,3% e 76,7% dos voluntários consumiram entre 0 e um comprimido, sendo que 23,3% não usaram nenhum comprimido de analgésico em nenhum dos dois momentos operatórios.

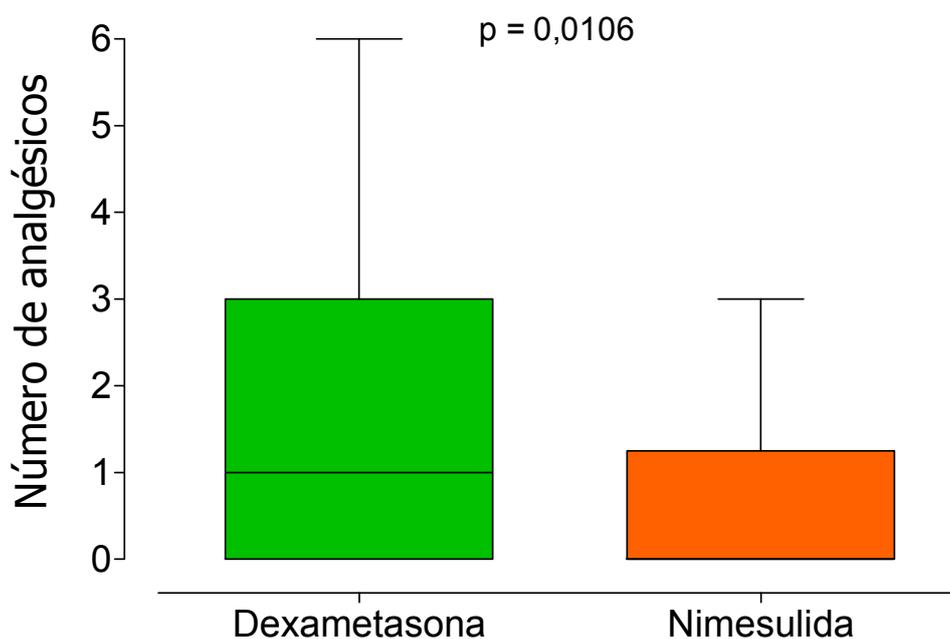


Figura 9. Quantidade de analgésicos ingeridos no período pós-operatório. A barra central representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis e as suíças representam os valores máximo e mínimo.

A Tabela 2 mostra a relação entre as opiniões dos voluntários sobre os tratamentos.

Tabela 2. Proporção das opiniões dos voluntários em função dos grupos.

		<b>Nimesulida</b>				
		<b>Ótimo</b>	<b>Bom</b>	<b>Razoável</b>	<b>Ruim</b>	<b>Total</b>
<b>Dexamet.</b>	<b>Ótimo</b>	9 (30%)	3 (10%)	1 (3,3%)	-	13 (43,3%)
	<b>Bom</b>	6 (20%)	5 (16,7%)	1 (3,3%)	-	12 (40%)
	<b>Razoável</b>	-	2 (6,7%)	2 (6,7%)	-	4 (13,3%)
	<b>Ruim</b>	-	1 (3,3%)	-	-	1 (3,3%)
<b>Total</b>		15 (50%)	11 (36,7%)	4 (13,3%)	-	30 (100%)

Foi possível observar que a opinião dos voluntários sobre os dois tratamentos foi idêntica em 53,4% dos casos, sendo que em 76,7% dos casos os tratamentos foram considerados como ótimo ou bom.

A proporção das respostas dos sujeitos da pesquisa, no período pós-operatório sobre a dor que estavam sentindo em função das opiniões dos mesmos, encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3. Proporção relativa da classificação de dor pelos sujeitos, em função da opinião dos mesmos sobre dor pós-operatória após o efeito anestésico.

<b>Opinião sobre o procedimento cirúrgico</b>					
<b>Opinião (após efeito anestésico)</b>	<b>Ótimo</b>	<b>Bom</b>	<b>Razoável</b>	<b>Ruim</b>	<b>Total</b>
Não estou sentindo dor	14 (87,5%)	2 (12,5%)			16 (100%)
Estou sentindo certo desconforto	7 (31,8%)	15 (68,2%)			22 (100%)
A dor está incomodando	7 (33,3%)	5 (23,8%)	8 (38,1%)	1 (4,8%)	21 (100%)
Estou sentindo muita dor		1 (100%)			1 (100%)
<b>Total</b>	28 (46,7%)	23 (38,3%)	8 (13,3%)	1 (1,7%)	60 (100%)

Em 63,3% dos casos, os sujeitos classificaram o pós-operatório imediato como sendo de baixo ou nenhum desconforto, sendo que estes relataram o procedimento como sendo ótimo ou bom. Foi possível observar também que a opinião dos voluntários foi mais negativa naqueles que assinalaram estar sentindo dor de maior intensidade.

As Figuras 10 e 11 mostram a relação entre o consumo de analgésicos e a dor relatada no pós-operatório e a opinião sobre o tratamento, respectivamente.

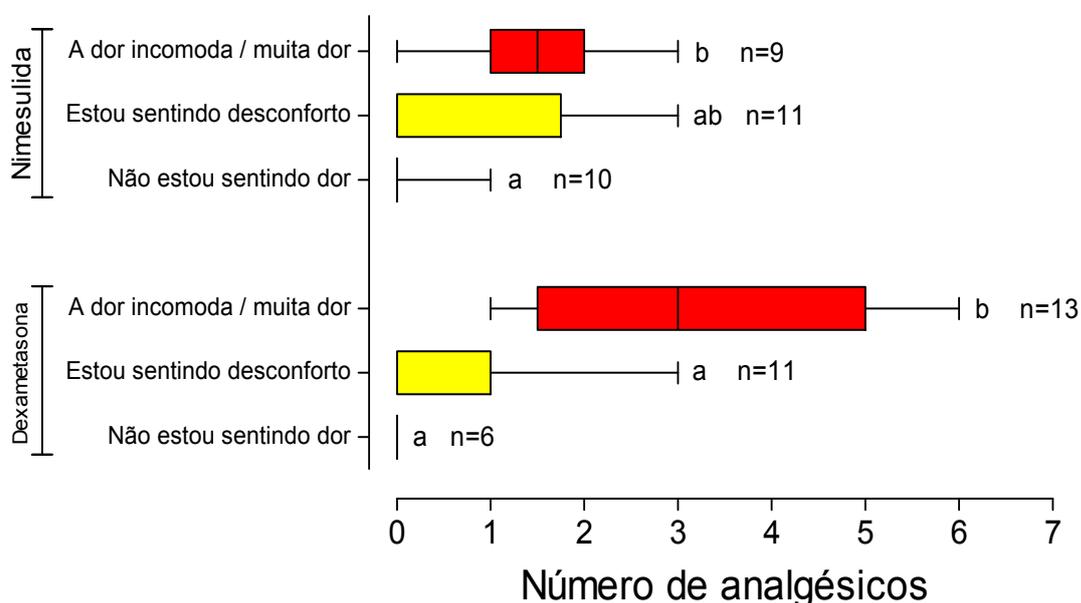


Figura 10. Relação entre os níveis de dor relatados e o consumo de analgésicos. A barra central representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis e as suíças representam os valores máximo e mínimo. Letras distintas representam diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) entre os períodos considerando um mesmo grupo.

De uma maneira geral, os sujeitos que relataram maior dor também consumiram mais analgésicos, independentemente do tratamento empregado. Não houve diferenças estatisticamente significantes (Kruskal-Wallis,  $p > 0,05$ ) entre os grupos considerando uma mesma classificação de dor.

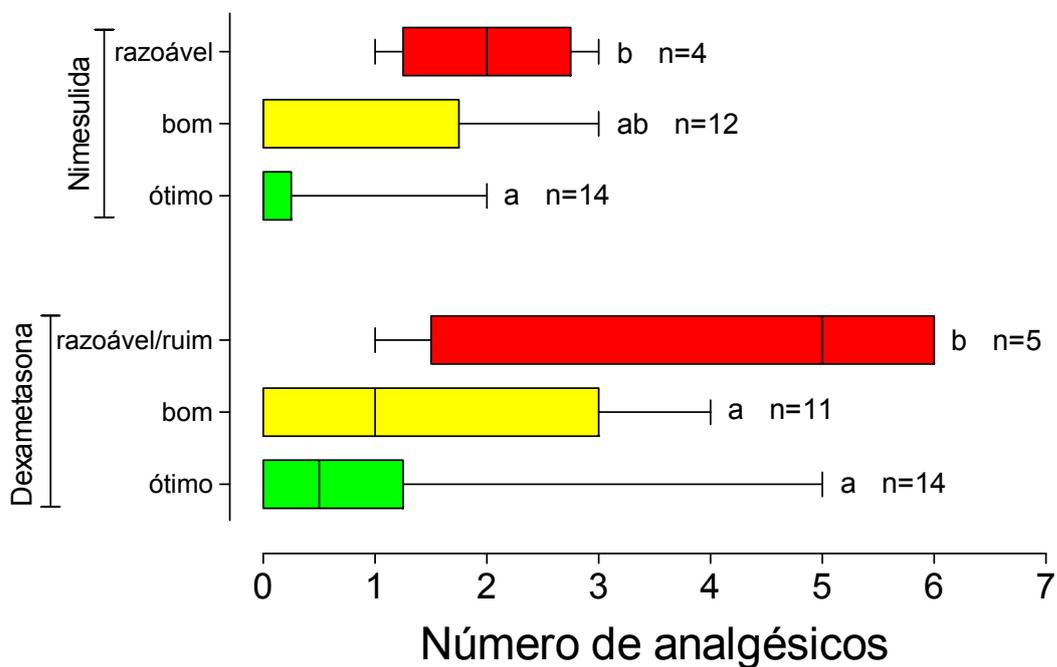


Figura 11. Relação entre a opinião sobre o tratamento relatado e o consumo de analgésicos. A barra central representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis e as suíças representam os valores máximo e mínimo. Letras distintas representam diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) entre os períodos considerando um mesmo grupo.

Houve tendência para maior consumo de analgésicos para os indivíduos que classificaram razoável o procedimento cirúrgico, independentemente do tratamento empregado. Também não houve diferenças estatisticamente significantes (Kruskal-Wallis,  $p > 0,05$ ) entre os grupos considerando uma mesma classificação de dor.

Na presente pesquisa, também não foram observados efeitos adversos ou colaterais significativos pelo uso dos protocolos em estudo. Assim, nenhum caso de osteíte ou infecção da ferida foi relatado. Parestesias ocasionadas pelo trauma cirúrgico ou pelo uso de articaína 4% com epinefrina 1:100.000 também não foram notadas.

## 6 DISCUSSÃO

O modelo experimental utilizado na presente pesquisa, cruzado, randomizado e duplo cego é amplamente aceito e tem sido empregado em vários estudos, pois proporciona avaliação objetiva dos principais indicadores de morbidade durante o período pós-operatório. Sendo o paciente controle de si próprio e apresentando terceiros molares inferiores retidos com grau de inclusão similar, as alterações decorrentes da variabilidade individual são minimizadas, tornando o modelo apropriado para estudos sobre inflamação (Meechan & Seymour, 1993; Ong *et al.*, 2004; Al-Khateeb & Nusair, 2008; Laureano-Filho *et al.*, 2008; Crincoli *et al.*, 2009; Kara *et al.*, 2010; De Menezes & Cury, 2010; Sotto-Maior *et al.*, 2011).

Dentre os vários fatores que influenciam a inflamação pós-operatória em exodontias de terceiros molares, estão a idade, o gênero, a história médica, o uso de contraceptivos orais, a presença de pericoronarites, a má higiene oral, a técnica cirúrgica, a experiência do cirurgião, a qualidade e a quantidade do anestésico (Sisk *et al.*, 1986; Bouloux *et al.*, 2007; Danda *et al.*, 2010). Estes fatores foram controlados, pois a amostra foi homogênea. A anamnese direcionada e a condição sistêmica similar entre os sujeitos, bem como o uso de fármacos durante o período da pesquisa foram adequadamente controlados. No presente estudo, não houve diferenças significativas entre os gêneros em relação à idade, sendo que os sujeitos estavam dentro da faixa etária indicada para exodontias de terceiros molares (Hupp *et al.*, 2009), os quais sugerem entre 17 e 25 anos como a melhor idade para exodontia desses dentes, nesse estudo os voluntários possuíam entre 18 e 26 anos.

Segundo Jensen *et al.* (1986) existe uma associação direta entre o aumento da idade e a frequência de respostas incorretas nas escalas de dor entretanto, nesse estudo os indivíduos eram jovens com grau de instrução universitário, o que

forneceu possivelmente respostas de maior confiabilidade na escala visual empregada.

O anestésico local utilizado neste estudo foi a articaína a 4% com epinefrina 1:100.000, a qual tem relatos de superioridade em termos de duração (embora não apresente diferenças em relação à eficácia anestésica) quando comparada à lidocaína a 2% em cirurgias de terceiros molares inferiores (Sierra-Rebolledo *et al.*, 2007). Além disso, recentemente Trullenque-Eriksson & Guisado-Moya (2011) concluíram que a articaína a 4% com epinefrina 1:200.000 seria um anestésico local mais apropriado do que a bupivacaína a 0,5% com epinefrina 1:200.000, para a exodontia de terceiros molares mandibulares retidos, pois apresenta menor duração de efeito anestésico em tecidos moles, menor relato de dor durante o pós-operatório imediato, sendo o anestésico de preferência dos pacientes naquele estudo. Desde o aparecimento da articaína no mercado em 1976, esta vem sendo amplamente utilizada em vários países (Malamed, 2005), inclusive no Brasil, tendo sido utilizado em modelos experimentais semelhantes e, dessa forma, esse anestésico foi escolhido para o presente estudo.

O volume de anestésico local utilizado no presente estudo de aproximadamente 1,5 tubetes foram inferiores àqueles empregados por Sierra-Rebolledo *et al.*, (2007) e Kaczmarzyk *et al.*, (2010) que utilizaram aproximadamente 2 tubetes no mesmo modelo cirúrgico com o mesmo anestésico local. Além disso, as quantidades de anestésico local utilizadas nos dois momentos operatórios não mostraram diferenças significativas entre os grupos dexametasona e nimesulida, diminuindo, assim, a interferência desta variável.

Como critério de inclusão foi considerado que os dentes retidos deveriam ter similaridade bilateral quanto ao tipo de inclusão (classificação radiográfica A, B e C, I e II e III de Pell-Gregory), permitindo, dessa forma, uma menor variabilidade durante o procedimento cirúrgico. Isto pode ser confirmado pela semelhança verificada com relação ao tempo necessário para a cirurgia em cada sessão. O

tempo médio necessário ao procedimento, cerca de 15 minutos, foi relativamente curto quando comparado a outros estudos que utilizaram modelo experimental similar, isto é, mesmo nível de inclusão e metodologia similar. Laureano-Filho *et al.* (2008) e Sierra-Rebolledo *et al.* (2007), por exemplo, observaram tempo cirúrgico entre 20 e 30 minutos. Neupert *et al.* (1992), entretanto, observaram tempos operatórios de aproximadamente 13 min, indicando que a habilidade do cirurgião e o tipo de inclusão poderiam ser variáveis importantes em relação ao tempo cirúrgico, conforme observado por Sisk *et al.* (1986).

A medicação de escape utilizada na pesquisa foi a dipirona sódica 500 mg, esse fármaco é amplamente prescrito no Brasil (Andrade, 2006), e também foi utilizado com a mesma finalidade e posologia no trabalho de López-Carriches *et al.* (2006).

Vários métodos para medir edema são apresentados na literatura, como o uso de arcos faciais, tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas, medidas fotográficas e utilização dos mais diversos pontos faciais (Markiewicz *et al.*, 2008). Este estudo utilizou um método não invasivo, simples, de baixo custo e rápido para obter os valores numéricos para determinação de mudanças no contorno facial, sendo preconizado e descrito previamente por Markovic & Todorovic (2007), que num estudo com 120 pacientes obteve diferenças entre os tratamentos propostos, mostrando desta forma que esta metodologia é capaz de detectar diferenças de aumento volumétrico na região mandibular.

O método de medição do edema utilizado nesta pesquisa permitiu observar com precisão um aumento significativo no edema a partir de 24 horas, até 48 horas após remoção dos terceiros molares. Esses resultados concordam com os dados de Troullos *et al.*, (1990); Laureano-Filho *et al.*, (2008) que observaram máximo edema 48 horas após procedimento cirúrgico. No entanto, De Menezes & Cury (2010) observaram um aumento no edema até 72 horas após a remoção dos terceiros molares, o que pode estar associado à prolongada cirurgia e grande

manipulação de tecidos (Kim, 2009). Não houve influência dos tratamentos na medida do edema pós-operatório, considerando cada período de tempo.

O uso pré-operatório de corticoides é um protocolo viável para a redução de edema, limitação da abertura bucal e dor após remoção de terceiros molares retidos. Markiewicz *et al.* (2008), em um estudo de meta-análise, concluíram que o uso de corticoides no pré-operatório era capaz de reduzir sinais e sintomas inflamatórios pós-operatórios; o mesmo foi observado por outros pesquisadores (Baxendale *et al.*, 1993; Moore *et al.*, 2005; Grossi *et al.*, 2007; Markovic & Todorovic, 2007; Mehrabi *et al.*, 2007; Chopra *et al.*, 2008; Laureano-Filho *et al.*, 2008; Zandi, 2008; Sotto-Maior *et al.*, 2011).

Estudos prévios têm mostrado que uma dose única pré-operatória de dexametasona pode efetivamente reduzir as respostas inflamatórias após procedimentos de cirurgia oral (Laureano-Filho *et al.*, 2008; Kaczmarzyk *et al.*, 2010), motivo da escolha deste fármaco como um dos protocolos a ser comparado.

A nimesulida constitui um dos anti-inflamatórios mais prescritos para exodontia de terceiros molares e, segundo Levrini *et al.* (2008), mais efetivo em reduzir severidade da dor, prolongado efeito analgésico, bloqueando de maneira eficiente os sinais da inflamação.

Por ter um início de ação rápida, a nimesulida tem sido usada na maioria dos protocolos cirúrgicos como medicação fornecida no pós-operatório, sendo que em vários estudos utilizada até mesmo quando do início da dor, razão pela qual se optou por um esquema posológico já utilizado em várias pesquisas e com resultados satisfatórios (Ferrari *et al.*, 1993; Bracco *et al.*, 2004; Bocanegra *et al.*, 2005).

Este fármaco é o AINE mais prescrito na Itália e outros países da Europa, entretanto, a relação da nimesulida com um aumento nos riscos de injúrias hepáticas, levou a sua retirada dos mercados de vários países como Espanha,

Finlândia e Israel, sendo que a mesma não está disponível nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, e outros países da Europa (Bracco *et al.*, 2004; Sanchez-Matienzo *et al.*, 2006). Para Bissoli (2009), o não registro nesses países é resultado de interesses comerciais, uma vez que a patente da nimesulida já foi revogada.

Embora sejam fármacos rotineiramente utilizados no peri-operatório de exodontias de terceiros molares inferiores retidos, não existem estudos na literatura indexada comparando a utilização da eficácia analgésica e anti-inflamatória da dexametasona com a nimesulida.

Considerando as principais variáveis em estudo, principalmente com relação à limitação da abertura bucal, edema e dor (medida pela EAV e consumo de analgésicos) foi possível observar que não houve diferenças significativas entre os tratamentos. Da mesma forma, Sotto-Maior *et al.*, (2011) utilizando metodologia semelhante à do presente estudo, mostrou que a dexametasona na dose de 4 mg, foi incapaz de impedir a redução na abertura bucal em 15 mm, após 48 horas do procedimento cirúrgico. No presente estudo, a redução da abertura bucal foi também da ordem de 15 mm, porém, após 72 horas. Na análise de uma semana de pós-operatório, a redução da abertura bucal era de aproximadamente 7 mm, portanto, pode-se observar que após 7 dias os pacientes ainda não recuperaram a capacidade de abertura máxima, fato também observado por Troullos *et al.* (1990) e López-Carriches *et al.* (2008).

Da mesma forma, quando submetidos ao tratamento com a nimesulida, os voluntários mostraram o mesmo perfil de redução da abertura bucal, o que está em acordo com os achados De Menezes & Cury (2010), os quais encontraram diminuição da ordem de 15 mm depois de 72 horas de pós-operatório com o tratamento com a nimesulida 100 mg. É possível que a permanência da redução da abertura bucal verificada aos 7 dias de pós-operatório no presente estudo, estivesse também ligada ao fato de que a sutura só foi removida após a mensuração desta abertura. Desta forma, em estudos futuros, seria desejável que

a medida final desta variável fosse realizada após a remoção da sutura, pois naqueles sujeitos em que havia presença somente parcial da sutura, a abertura bucal era praticamente idêntica ao período pré-operatório (dados não mostrados).

Com relação à dor medida por meio da escala de onze pontos em caixa, esta variável foi avaliada nesta pesquisa em um período de 24 horas, pois, segundo Seymour *et al.* (1985) e Ong *et al.* (2004), a dor após exodontia de terceiros molares ocorre usualmente 12 horas após a cirurgia, com intensidade máxima após 6 horas. Além disso, não houve um padrão no consumo de analgésicos em relação aos grupos, sendo que a maioria dos voluntários não consumiu ou consumiu apenas um comprimido.

Desta forma, os dois protocolos se mostraram equivalentes em relação ao controle da dor e à experiência de dor relatada pelos indivíduos. Embora, Dione (2003) tenha observado que a supressão dos níveis de mediadores químicos pela dexametasona no local do trauma cirúrgico seja inadequada para produzir analgesia, outros estudos (Markovic & Todorovic, 2007; Chopra *et al.*, 2008; Markiewicz *et al.*, 2008; Zandi 2008; Sotto-Mayor *et al.*, 2011) mostraram que este corticoide foi eficaz no controle da dor pós-operatória neste tipo de procedimento cirúrgico.

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

Da mesma forma, De Menezes & Cury (2010) mostraram que a nimesulida também foi eficaz no controle da dor pós-operatória em cirurgias de exodontia de terceiros molares mandibulares e esses dados estão em concordância com os

resultados observados na presente pesquisa. Levrini *et al.* (2008) mostraram que a nimesulida foi mais efetiva que outros AINEs (ibuprofeno, cetoprofeno e diclofenaco) em reduzir a severidade da dor no dia da cirurgia, promovendo completo alívio da dor e prolongando a duração do efeito analgésico nas primeiras 24 horas de pós-operatório.

Independentemente do tratamento empregado neste estudo, a dor relatada pelos indivíduos por meio da escala de 11 pontos em caixa (BS-11) foi considerada, na maioria das vezes, como leve ou moderada.

Efeitos adversos com o uso de corticoides incluem miopatia, osteoporose, úlcera péptica, transtornos oculares, alterações no sistema nervoso central, alteração na distribuição de gordura corporal, aumento da susceptibilidade às infecções, supressão da função adrenal, atraso no processo de reparo (Markiewicz *et al.*, 2008). Como esses efeitos são vistos em terapias de longa duração (acima de 7 dias), não houve relatos dessas reações no presente estudo.

Após a análise dos resultados e verificada a similaridade dos mesmos, a escolha por um dos protocolos deve levar em consideração outros fatores. Mesmo em doses altas, os corticoides quando utilizados em dose única causam raros efeitos adversos e apresentam maior praticidade por não requerer administração adicional. Os AINEs, por outro lado, podem desencadear ou agravar distúrbios gastrointestinais, desordens hematológicas e renais e, ainda, induzir reações em pele e mucosa (Kim, 2009). Esses efeitos acometem 25 a 35% dos indivíduos expostos a longos tratamentos - acima de 4 semanas (Kean & Buchanan 2005).

No caso específico da nimesulida, é necessário considerar a possibilidade de complicações hepatobiliares, potencialmente fatais, e que já levaram à proibição de sua comercialização em alguns países (Bjarnason *et al.*, 2005; Walker *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2009; Loh 2011; Bessone 2011). Essas reações hepáticas atribuídas ao fármaco estão associadas principalmente com o uso em mulheres idosas e de maneira crônica, acima de 15 dias. Portanto, nos pacientes que se

submetem as exodontias de terceiros molares retidos, usualmente jovens e medicados por curto período de tempo, os riscos associados ao seu uso são relativamente pequenos (Bracco *et al.*, 2004). No presente estudo não houve relatos de reações adversas à nimesulida.

Além desses fatores, há que se considerar ainda o custo. No presente estudo, o protocolo cirúrgico com dexametasona foi aproximadamente cinco vezes inferior àquele com nimesulida. Assim, o uso de corticoides em dose única para remoção de terceiros molares inferiores retidos, constitui uma boa opção terapêutica para controle de dor, edema e limitação da abertura bucal.

## **7 CONCLUSÃO**

Com base nos resultados obtidos nesta pesquisa e suas co-relações com dados bibliográficos concluímos que os protocolos farmacológicos de dexametasona 8 mg, uma hora antes do procedimento cirúrgico, e nimesulida 100 mg, a cada 12 horas durante 3 dias, são eficientes no controle da dor, edema e limitação da abertura bucal, pós-exodontia de terceiros molares.

Devido à maior margem de segurança e menores efeitos adversos relatados na literatura, além do menor custo, o protocolo com uso de corticoide torna-se mais viável para uso nas rotinas cirúrgicas de exodontias de terceiros molares retidos.

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

1. Al-Khateeb TH, Nusair Y. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 37(3): 264-8.
2. Andrade ED. *Terapêutica medicamentosa em odontologia.* 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 2006.
3. Arbex ST, Wassal T, Nunes EL. An assessment of nimesulide by comparison with naproxen in the treatment of pain following oral surgery. *Rev Bras Odontol.* 1992; 1: 15-8.
4. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med.* 2005; 1(11): 1-6.
5. Barroso AB, Lima V, Guzzo GC, Moraes RA, Vasconcelos MC, Bezerra MM. Efficacy and safety of combined piroxicam, dexamethasone, orphenadrine, and cyanocobalamin treatment in mandibular molar surgery. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39: 1241-7.
6. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia.* 1993; 48: 961-4.
7. Bernareggi A, Rainsford KD. Pharmacokinetics of nimesulide. In: Rainsford KD, editor. *Nimesulide: actions and uses.* Basel: Birkhäuser; 2005. p.63-120.
8. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010; 16(45): 5651-61.
9. Bianchi M, Broggini M. Anti-hyperalgesic effects of nimesulide. *Studies in rats and humans.* *Int J Clin Pract.* 2002; 128: 11-9.

---

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

10. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery. *Clin J Pain.* 2007; 23(7): 565-70.
11. Bissoli F. Comment on: nimesulide and adverse drug reactions: time for a database. *J Postgrad Med.* 2009; 55(1): 73.
12. Bjarnason I, Bissoli F, Conforti A, Maiden L, Moore N, Moretti U. Adverse reactions and their mechanisms from nimesulide. In: Rainsford KD, editor. *Nimesulide: actions and uses.* Basel: Birkhäuser; 2005. p.315-415.
13. Bocanegra M, Seijas A, Yibirín MG. Efficacy and tolerability of conventional Nimesulide versus Beta-Cyclodextrin Nimesulide in patients with pain after surgical dental extraction: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy study. *Curr Ther Res.* 2005; 66(3): 172-80.
14. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-Induced Hepatotoxicity, Focus on Nimesulide. *Drug Saf.* 2002; 25(9): 633-48.
15. Boulox GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007; 19(1): 117-28.
16. Bracco P, Debernardi C, Coscia D, Pasqualini D, Pasqualicchio F, Calabrese N. Efficacy of rofecoxib and nimesulide in controlling postextraction pain in oral surgery: a randomised comparative study. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(1): 107-12.
17. Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(12): 1379-89.
18. Buyukkurt MC, Gungormus M, Kaya O. The Effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus, and swelling after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64: 1761-6.

19. Celotti F, Laufer S. Anti-inflammatory drugs: new multitarget compounds to face an old problem. The dual inhibition concept. *Pharmacol Res.* 2001; 43: 429-36.
20. Chopra D, Rehan HS, Mehra P, Kakkar AK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of paracetamol, serratiopeptidase, ibuprofen and betamethasone using the dental impaction pain model. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 38: 350-5.
21. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? *Pain.* 1997; 72: 95-7.
22. Conforti A, Leone R, Moretti U. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area. *Drug Saf.* 2001; 24(14): 1081-90.
23. Crincoli V, Di Bisceglie MB, Massaro M, Giuliani R, Favia G, Brienza N. Postoperative pain relief after surgical removal of impacted third molars: a single-blind, randomized, controlled study to compare levobupivacaine and mepivacaine. *J Orofac Pain.* 2009; 23(4): 325-9.
24. Danda AK, Krishna Tatiparthi M, Narayanan V, Siddareddi A. Influence of primary and secondary closure of surgical wound after impacted mandibular third molar removal on postoperative pain and swelling--a comparative and split mouth study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(2): 309-12.
25. De Menezes SA, Cury PR. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39(6): 580-4.
26. Dionne RA, Gordon SM, Rowan J, Kent A, Brahim JS. Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9): 997-1003.

27. Ferrari Parabita G, Zanetti U, Scalvini F. A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide VS naproxen in maxillo-facial surgery. *Drugs*. 1993; 46(Suppl 1): 171-3.
28. Girotto MA. Estudo comparativo de dois protocolos farmacológicos em exodontias de terceiros molares mandibulares retidos [tese]. Piracicaba: FOP/UNICAMP; 2003. 184p.
29. 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; 65(11): 2218-26.
30. Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. 5.ed. São Paulo: Elsevier; 2009.
31. Huskisson EC, Macciocchi A, Rahlfs VW. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1999; 60(5): 523-65.
32. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986; 27(1): 117-26.
33. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; doi: 10.1016/j.ijom.2010.02.019.
34. Kang SH, Choi YS, Byun MK. Effect of preoperative prednisolone on clinical postoperative symptoms after surgical extractions of mandibular third molars. *Aust Dent J*. 2010; 55(4): 462-7.
35. Kara IM, Polat S, Ince F, Gümüş C. Analgesic and anti-inflammatory effects of oxaprozin and naproxen sodium after removal of impacted lower third molars: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(5): 1018-24.

36. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology*. 2005; 13: 343–70.
37. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopes E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: A review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107(5): 630-40.
38. Kulkarni SK, Singh VP. Licofelone - a novel analgesic and anti-inflammatory agent. *Curr Top Med Chem*. 2007; 7(3): 251-63.
39. Laureano-Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; 13(2): e129-32.
40. Leone M, Richard O, Antonini F, Rosseau S, Chabaane W, Guyot L *et al*. Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 103(1): e7-9.
41. Levrini L, Carraro M, Rizzo S, Salgarello S, Bertelli E, Pelliccioni GA *et al*. Prescriptions of NSAIDs to patients undergoing third molar surgery : an observational, prospective, multicentre survey. *Clin Drug Investig*. 2008; 28(10): 657-68.
42. Loh JS, Ong CW. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar [letter]. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 40(1): 125.
43. López-Carriches C, Martínez-González JM, Donado-Rodríguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11: e440-5.

44. Malamed S. Manual de anestesia local. São Paulo: Elsevier; 2005.
45. Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(9): 1881-94.
46. Markovic A, Todorovic LJ. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing o edema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 36: 226-9.
47. Martineli ACBF, Santiago SL, Pereira JC. Avaliação da eficácia de agentes anti-hiperestésicos: Métodos clínicos e laboratoriais. *Rev Fac Odontol Bauru.* 2001; 9(3/4): 157-66.
48. Meechan JG, Seymour A. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 31: 360-5.
49. Mehrabi M, Allen JM, Roser SM. Therapeutic agents in perioperative third molar surgical procedures. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007; 19(1): 69-84.
50. Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 99: e1-7.
51. Neupert EA, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50: 1177-82.
52. Ong KS, Seymour RA, Chen FG, Ho VC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33(8): 771-6.
53. Pell GS, Gregori GT. A classification of impacted mandibular third molar. *J Dent Educ.* 1937; 1: 157.
54. Porto A, Almeida H, Cunha MJ. Double-blind study evaluating by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on the gastric mucoda in osteoarthritic patients. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1994; 14(4): 33-8.

55. Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Aguirre-banuelos P, Perez-Urizar J. Pre-emptive analgesic effect of tramadol after mandibular third molar extraction: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65: 1315-20.
56. Rainsford KD. Nimesulide: a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(6): 1161-70.
57. Rubenstein JH, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(4): 373-80.
58. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. *Am J Clin Dermatol.* 2002; 3: 599-607.
59. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther.* 2006; 28(8): 1123-32.
60. Santos Neto SJ, Luz JGC, Santiago JL. Terceiro molar retido: indicações e benefícios da sua remoção. *BCI.* 1997; 4(4): 27-45.
61. Schmelzeisen R, Frolich JC. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 44: 275-7.
62. Seymour R, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 23: 410-8.
63. Sierra-Rebolledo SA, Delgado ME, Berini AL, Gay Escoda C. Comparative study of the anesthetic efficacy of 4% articaine versus 2% lidocaine in inferior alveolar nerve block during surgical extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007; 12(2): e139-44.
64. Simon RA, Namazy J. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003; 24: 239-52.

65. Sisk AL, Hammer WB, Shelton DW, Joy ED Jr. Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 44(11): 855-9.
66. 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: 391-6.
67. Sotto-Maior BS, Senna PM, Assis NMSP. Corticosteroids or Cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery. *J Craniofac Surg.* 2011; 22(2): 759-62.
68. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem.* 2008; 15(3): 278-83.
69. Tintinger GR, Feldman C, Theron AJ, Anderson R. Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? *Scientific World Journal.* 2010; 14(10): 2403-13.
70. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990; 48(9): 945-52.
71. Trullenque-Eriksson A, Guisado-Moya B. Comparative study of two local anesthetics in the surgical extraction of mandibular third molars: Bupivacaine and articaine. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011; 16(3): e390-6.
72. Ustun Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003; 96: 535-9.
73. Vane JR, Botting RM. New insight into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res.* 1995; 44(1): 1-10.

74. Walker SL, Kennedy F, Niamh N, McCormick PA. Nimesulide associated fulminant hepatic failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17(11): 1108-12.
75. Wang YP, Shi B, Chen YX, Xu J, Jiang CF, Xie WF. Drugs-induced liver disease:an 8-year study of patients from one gastroenterological department. *J Dig Dis.* 2009; 10: 195-200.
76. Zandi M. Comparison of corticosteroids and rubber drain for reduction of sequelae after third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg.* 2008; 12(1): 29-33.



Título do trabalho: "Avaliação de dois protocolos farmacológicos em exodontias de terceiros molares inferiores retidos".

### **3 - Objetivos**

Este trabalho visa comparar a eficácia de dois protocolos farmacológicos, dexametasona 8mg e nimesulida 100mg no controle da dor de origem inflamatória, tomando como modelo de estudo as exodontias bilaterais de terceiros molares mandibulares retidos. Em outras palavras, este estudo vai avaliar qual é mais efetivo no controle da dor, limitação da abertura bucal e edema após as exodontias, dexametasona ou nimesulida.

### **4 – Justificativa**

O controle da dor, edema e pós operatório se faz necessário nas cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos

O alto custo e os efeitos colaterais dos antiinflamatórios constituem um problema para o tratamento da dor e da inflamação; dois fármacos de diferentes características farmacológicas e baixo custos serão comparadas com o intuito de se estabelecer aquela de melhor escolha nos procedimentos cirúrgicos odontológicos, estabelecendo-se um protocolo para controle de dor e inflamação nesse tipo de intervenção.

### **5 - Procedimentos da pesquisa**

O experimento será realizado na Clínica de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia "Prof. Albino Coimbra Filho" da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS, que possui a infra-estrutura necessária para sua execução.

As cirurgias serão realizadas pela aluna residente em cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial. Por ocasião das cirurgias, os pacientes receberão o tratamento

com dexametasona ou nimesulida. Os voluntários receberão então uma ficha de avaliação de dor, que deverá ser preenchida e devolvida na consulta de retorno; terão também mensurados edema e limitação da abertura bucal. As exodontias terão um intervalo de 21 dias com inversão dos tratamentos.

O estudo será delineado de forma duplo – cega cruzado, ou seja os voluntários e operadores não terão conhecimento prévio de qual tratamento estará sendo empregado. Para tal, uma terceira pessoa será responsável pela codificação dos tratamentos, distribuição dos medicamentos de acordo com o lado operado (direito ou esquerdo e com a cronologia das cirurgias, primeira ou segunda), variáveis estas que somente serão identificadas ao final do experimento.

Nos casos em que a intensidade da dor obrigue o uso de medicação analgésica adicional, os voluntários serão orientados a tomar 1 comprimido de dipirona 500mg, fornecido pelo pesquisador, devendo repetir este procedimento a cada 6 horas se persistir a dor.

## **6 – Desconfortos**

O paciente poderá sofrer certo desconforto no momento do procedimento anestésico. E em se tratando de uma cirurgia o paciente poderá apresentar dores no pós-operatório, contudo o paciente será devidamente medicado para minimizar ao máximo toda e qualquer manifestação dolorosa. Os efeitos colaterais adversos associados ao uso dos medicamentos não são frequentes, entretanto alguns voluntários poderão apresentar ligeiro desconforto gástrico, que deverá desaparecer após a cessação dos efeitos do medicamento, sem que haja necessidade de reparar qualquer dano eventual e/ou indenização ou mesmo suspender ou encerrar a pesquisa, uma vez que ambos os protocolos são usados frequentemente em cirurgias de terceiros molares inferiores retidos.

## **7 - Classificação de risco**

Por se tratar de um procedimento cirúrgico, mas de grande índice de sucesso os riscos de algum problema durante e após a cirurgia tornam-se mínimos, sendo também pouco provável que os medicamentos que serão empregados nesta pesquisa promovam algum tipo de reação adversa.

## **8 - Benefícios**

O paciente será beneficiado, pois estará recebendo um atendimento qualificado e gratuito, além de que a expectativa é de que a medicação pré-operatória lhe proporcione o mínimo de desconforto durante e após as intervenções cirúrgicas.

## **9 - Formas de acompanhamento e assistência**

Você terá um acompanhamento direto por parte dos pesquisadores, durante todo o período da pesquisa, com a garantia de receber respostas a qualquer esclarecimento ou dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados ao trabalho. Os pesquisadores também assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar sua vontade em continuar participando dele.

## **10 - Garantia de sigilo**

Comprometem-se os pesquisadores de resguardar todas as informações individuais acerca da pesquisa, tratando-as com impessoalidade e não revelando a identidade do sujeito que as originou. Os resultados obtidos na pesquisa, as informações geradas e os dados coletados serão divulgados em periódico especializado, sem nenhuma restrição, assim que seja concluída a pesquisa, tornando as informações de uso e caráter público.

## **11 - Retirada do consentimento**

O voluntário tem o direito de se retirar do estudo, a qualquer momento, retirando seu consentimento, conforme estabelecido pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa/Ministério da Saúde. Caso deixe de participar do estudo por qualquer razão o sujeito não sofrerá qualquer tipo de prejuízo.

## **12 - Dúvidas**

Se você tiver qualquer dúvida de âmbito do caso clínico, de seus direitos ou a respeito do tratamento instituído, por favor, contate o responsável Prof. Julio Cesar Leite da Silva pelos telefones (67) 3384 4631 ou (67) 99832393. Você será avisado imediatamente sobre qualquer alteração ou informação nova sobre o estudo.

## **13 - Assinaturas**

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

- Você leu e entendeu todas as informações contidas nesse termo e teve tempo para pensar sobre o assunto;
- Todas as dúvidas foram respondidas a contento. Caso você não tenha compreendido qualquer uma das palavras, você solicitou ao responsável pelo trabalho que esclarecesse a você;
- Você concordou voluntariamente a sua participação ou a de seu filho, sendo assim, acatará os procedimentos recomendados;
- Você entendeu que poderá interromper sua participação ou a de seu filho a qualquer momento;

- Você entendeu sobre a disponibilidade de assistência no caso de complicações no decorrer do trabalho;
- Você recebeu uma cópia do consentimento esclarecido que permanecerá com você.

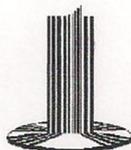
Eu, \_\_\_\_\_, responsável legal por \_\_\_\_\_ autorizo seu(meu) ingresso na pesquisa intitulada : "Avaliação de dois protocolos farmacológicos em exodontias de terceiros molares inferiores retidos", desenvolvido pelo Cirurgião-dentista Julio Cesar Leite da Silva.

Declaro ter sido devidamente esclarecido sobre as vantagens, desvantagens, riscos e obrigações.

Data: // \_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou responsável

Data: // \_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável pelo trabalho

## ANEXO 2

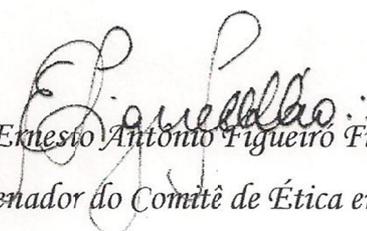


**Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**  
**Comitê de Ética em Pesquisa / CEP/UFMS**



### *Carta de Aprovação*

*O protocolo nº 1750 do Pesquisador Júlio César Leite da Silva intitulado "Avaliação de dois protocolos farmacológicos em exodontias de terceiros molares inferiores retidos", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 20 de maio de 2010, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.*

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

*Campo Grande, 21 de maio de 2010.*

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>  
[bioetica@propp.ufms.br](mailto:bioetica@propp.ufms.br)  
fone 0XX67 345-7187

### ANEXO 3

#### Laudo técnico da Dexametasona usada no estudo.



**VALDEQUÍMICA**  
Produtos Químicos Ltda.

\* CERTIFICADO DE ANÁLISES \*

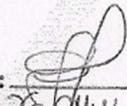
PRODUTO: DEXAMETASONA BASE MICRONIZADA  
 LOTE FABRICANTE: NED110101  
 LOTE INTERNO: 020563  
 FABRICANTE: TIANJIN TIANYAO  
 ORIGEM: CHINA  
 NOTA FISCAL: 19612  
 FÓRMULA MOLECULAR: C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>F<sub>05</sub>  
 C.A.S.: 50-02-2  
 CATEGORIA TERAPÊUTICA: GLICOCORTICÓIDE, ANTI-INFLAMATÓRIO  
 DATA DE ANÁLISE: 11/03/2011  
 TÉCNICO: DURVALINA LEITE DA SILVA ME

PAG.: 1  
11/04/2011

FABRICAD.: 22/12/2010  
 VALIDADE: 22/12/2015  
 EXPORT/FORN: DARSHENG TRADE  
 PROCEDENCIA: USA  
 STD: 0,010  
 PESO MOLECULAR: 392,47  
 D.C.B.: 02817.

TESTE	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
CARACTERÍSTICAS	PO CRISTALINO BRANCO A QUASE BRANCO, INODORO ESTAVEL AO AR	CONFORME
PONTO DE FUSÃO	CERCA DE 250°C	251-252°C
IDENTIFICAÇÃO	CONFORME ESPECIFICAÇÃO	CONFORME
ROTAÇÃO OPT. ESPECÍFICA	+72° +80°	+78°
SUBSTÂNCIAS RELATADAS	CONFORME ESPECIFICAÇÃO	CONFORME
PERDA POR SECAGEM	MAX. 0.5%	0,18%
RESÍDUO DE IGNIÇÃO	MAX. 0.2%	CONFORME
IMPUREZA CROMATOGRAFICA	CONFORME ESPECIFICAÇÃO	CONFORME
TEOR BASE SECA	97 - 102%	99,20%
SOLVENTE RESIDUAL	METANOL MAX. 3000ppm	496ppm
TAMANHO DA PARTÍCULA	MICRONIZADA	CONFORME
REFERENCIA:	BP2007/USP31	

\*\* RESULTADO OBTIDO EM ANÁLISES REALIZADAS NO LABORATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE VALDEQUÍMICA, CONFORME ESPECIFICAÇÃO CONTIDA NO LAUDO, E REFERÊNCIA FORNECIDA PELO FABRICANTE. AS DEMAIS FORAM TRANSCRITAS CONFORME LAUDO ORIGINAL.  
 \*\* LAUDO VÁLIDO C/ APRESENTAÇÃO DA NOTA FISCAL. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO CONSULTAR INFORMAÇÕES CONTIDAS NO RÓTULO DO INSUMO.  
 \* EM CASO DE DÚVIDA, ENTRE EM CONTATO C/ NOSSO DEPTO. TÉCNICO: (11) 3721-6407

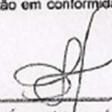
Conf. Por:   
 Data Rev: 28/04/11

## ANEXO 4

### Laudo técnico da Nimesulida usada no estudo.

Ensaio	Especificação	Resultado
* DESCRIÇÃO	PÓ CRISTALINO AMARELADO.	DE ACORDO
* SOLUBILIDADE	- PRATICAMENTE INSOLÚVEL NA ÁGUA. - FACILMENTE SOLÚVEL EM ACETONA. - POUCO SOLÚVEL EM ETANOL.	DE ACORDO
* PONTO DE FUSÃO	À CERCA DE 149°C - 153°C (BANHO DE SILICONE)	151°C
* IDENTIFICAÇÃO	POR ESPECTROFOTOMETRIA NO INFRAVERMELHO.	DE ACORDO
* ABSORBÂNCIA	MÁXIMO 0,5 À 450 nm.	DE ACORDO
* PERDA P/SECAGEM	MÁXIMO 0,5% EM 1g À 100°C - 105°C POR 4 HORAS.	0,12%
* CINZA SULFATADA	MÁXIMO 0,1%.	0,07%
JOSEAMENTO	POR POTENCIOMETRIA: 98,5% - 101,5% EM SUBSTÂNCIA SECA.	100,21%
* DENSIDADE	APARENTE.	0,4183 g/mL.
* METAIS PESADOS	MÁXIMO 20 ppm.	0 ppm
ENSAIOS ADICIONAIS REALIZADOS PELO FABRICANTE: *		
SUBS. RELATADAS	(POR HPLC): - IMPUREZA INDIVIDUAL: NÃO MAIS QUE 0,1%. - TOTAL DE IMPUREZAS: NÃO MAIS QUE 0,5%.	0,02% 0,17%
MONOGRAFIA	: BP 2008 PÁG. 1545 E 1546. LAUDO ORIGINAL DO FABRICANTE CUMPRE COM BP.	
NOMENCLATURA	: NIMESULIDE.	
<b>Ficha de Segurança</b>		
SEGURANÇA	: ACONDICIONAR EM RECIPIENTES HERMÉTICOS, AO ABRIGO DO CALOR E UMIDADE.	
Parecer Técnico	: DENTRO DOS ITENS PESQUISADOS, O LOTE CUMPRE COM AS ESPECIFICAÇÕES	

OBS: (\*) Os ensaios assinalados foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade DEG e os demais estão em conformidade com o Certif. de Análise do Fabricante

Conf. Por:   
Data Rev.: 16/04/11

**Protocolo de pesquisa**  
**ANEXO 5 – Ficha de avaliação para o operador**

**Projeto: Avaliação de dois protocolos farmacológicos em exodontias de terceiros molares inferiores retidos**

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

Primeira cirurgia( ) Segunda cirurgia( )

Dente: ( ) 38 ( ) 48

Tratamento 1 ( ) Tratamento 2 ( )

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

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

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

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

Distância ponta do queixo – Parte inferior lobo auricular

- Pré – operatório \_\_\_\_\_

- Pós operatório ( 24hs ) \_\_\_\_\_

- Pós operatório ( 48hs ) \_\_\_\_\_

Abertura Bucal

- Pré- operatório \_\_\_\_\_

- 72 horas pós operatório ( 3 dias ) \_\_\_\_\_

- 168 horas pós operatório (7 dias ) \_\_\_\_\_

## **ANEXO 6**

### **Orientação ao paciente quanto aos cuidados pré e pós-operatório**

#### **Cuidados antes da cirurgia**

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

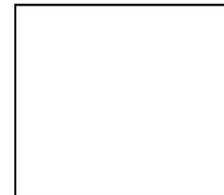
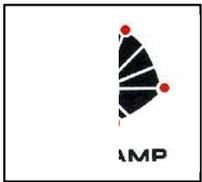
#### **Cuidados após a cirurgia**

- Evite excessos físicos e mentais;
- Retirar a gaze protetora da boca após vinte minutos;
- Não fazer bochechos pelo menos durante as primeiras 24 horas;
- Ao deitar, mantenha a cabeça sempre mais elevada que o corpo;
- Não fique exposto ao sol;
- Não faça movimentos de sucção;
- Não tome bebidas alcoólicas;
- Não toque o local da ferida com os dedos ou qualquer objeto;
- Evite falar muito;
- Não deixe de se alimentar, preferindo uma alimentação líquida ou pastosa (sucos de frutas, sorvetes cremosos, caldos e sopas após esfriar);
- Evite alimentos que possam ferir a região operada;
- Escove os dentes normalmente, tomando cuidado com a área operada;
- Em casos de sangramento maior que o considerado normal, comprimir o local com um rolo de gaze, durante aproximadamente dez minutos. Se depois de tomadas essas providências não houver melhora, entre em contato com o pesquisador.

**Observações:**

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

Qualquer dúvida ou necessidade, entre em contato pelos telefones (67)33844631, 99832393 ou 84491655



**ANEXO 7 - Ficha de avaliação para os voluntários da pesquisa**  
**Protocolo de Pesquisa**

Nome: \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Término da cirurgia: \_\_\_h\_\_\_

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

1. Anote o horário que acabou a anestesia ( não "formiga "mais ) \_\_\_:\_\_\_
2. Após terminado o efeito da anestesia, o que você sentiu?  
 Não estou sentindo dor  
 Estou sentindo certo desconforto, mas não vou tomar remédio para dor  
 A dor esta incomodando. Vou tomar um comprimido para dor  
 Estou sentindo muita dor. Vou tomar o remédio para dor e senão passar a dor, vou avisar o dentista.
3. Anote o horário da tomada do primeiro comprimido se analgésico \_\_\_:\_\_\_
4. Anote quantos comprimidos do analgésico você tomou após a cirurgia \_\_\_\_\_
5. Assinale, com um X,a sua sensação de dor nos seguintes horários: ( 2,6,12,24hs )

\_\_\_\_\_hs

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nenhuma dor Pouca dor Dor moderada Dor Grande Dor insuportável

\_\_\_\_\_hs

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nenhuma dor Pouca dor Dor moderada Dor Grande Dor insuportável

\_\_\_\_\_ hs

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

\_\_\_\_\_ hs

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

Hora que está tomando o medicamento: \_\_\_\_\_

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

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