

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

**FERNANDO MENDES DE ALMEIDA
Cirurgião-Dentista**

**ESTUDO COMPARATIVO DE DUAS SOLUÇÕES
ANESTÉSICAS ASSOCIADAS À BETAMETASONA, NO
CONTROLE DA DOR DECORRENTE DA REMOÇÃO DE
TERCEIROS MOLARES MANDIBULARES INCLUSOS.**

**Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de
Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas,
para obtenção do título de Doutor em Ciências -
Área de Farmacologia.**

**PIRACICABA - SP
1997**

9708204
AL64e

31054/BC

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL**

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

FERNANDO MENDES DE ALMEIDA †
Cirurgião-Dentista

**ESTUDO COMPARATIVO DE DUAS SOLUÇÕES
ANESTÉSICAS ASSOCIADAS À BETAMETASONA, NO
CONTROLE DA DOR DECORRENTE DA REMOÇÃO DE
TERCEIROS MOLARES MANDIBULARES INCLUSOS.**

Orientador : Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade †
Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp

*Este exemplar foi
depois de aprovado
em 27 de Junho de 1997
036/83*

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Ciências - Área de Farmacologia.

PIRACICABA - SP
1997

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

A64e

Almeida, Fernando Mendes de.

Estudo comparativo de duas soluções anestésicas associadas à betametasona, no controle da dor decorrente da remoção de terceiros molares mandibulares inclusos / Fernando Mendes de Almeida. - Piracicaba : [s.n.], 1997.

67f. : il.

Orientador : Eduardo Dias de Andrade.

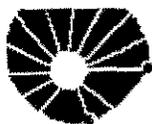
Tese (Doutoramento) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Exodontia - Dor. 2. Anestesia local. I. Andrade, Eduardo Dias. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

19.CDD - 617.66
- 617.966

Índices para o Catálogo Sistemático

1. Exodontia - Dor	617.66
2. Anestesia Local	617.966



UNICAMP

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Doutorado**, em sessão pública realizada em 25/06/97, considerou o candidato aprovado.

1. Eduardo Dias de Andrade

2. José Ranali

3. Maria Cristina Volpato

4. João Gualberto Cerqueira Luz

5. Thomaz Wassall

À minha esposa

Companheira e colega de trabalho, pelo carinho, amor e presença nos momentos mais difíceis da vida.

Aos meus filhos

*Que sempre compreenderam meu trabalho.
Em especial, à Barbara, pela contribuição na
digitação dos textos.*

Ao meu pai e à minha sogra,

Pelo apoio e amor com que sempre me distinguiram.

Ao amigo e orientador, Eduardo Dias de Andrade,
*exemplo a ser seguido de pessoa e pesquisador,
pela grande ajuda ao longo da execução deste trabalho*

**À TODOS,
O MEU MUITO OBRIGADO!**

AGRADECIMENTOS

Ao Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, Prof. Dr. **José Martins Filho**, pelo seu dinamismo na administração de uma das mais importantes universidades do país.

Ao estimado Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp, Prof. Dr. **José Ranali**, pela competência e honestidade com que norteia sua vida e ocupa dignamente este tão importante cargo.

Ao Prof. Dr. **Mário Fernando de Góes**, D.D. Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, que continue enriquecendo estes preciosos instrumentos de ensino e aprendizado.

Ao Prof. Dr. **Pedro Luiz Rosalen**, Coordenador do CPG em Odontologia - Área de Farmacologia, pelo seu notável interesse em mantê-lo nos melhores conceitos junto à Capes e ao CNPq.

Aos **Docentes** do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, pela fidelidade com que transmitiram seus ensinamentos.

Ao Prof. Dr. **Thales Rocha de Mattos Filho**, pela amizade dentro e fora da FOP, sem dúvida um excelente mestre e cirurgião-dentista.

Ao Prof. Dr. **Francisco Carlos Groppo**, pela preciosa ajuda na área de informática.

Aos Profs. Drs. **Sônia Vieira** e **Ronaldo Seichi Wada**, pela orientação quanto ao tratamento estatístico dos dados.

Ao Prof. **Valter Casseti**, Pró-reitor de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Goiás, pelo apoio durante a execução deste trabalho.

À Sra. **Sueli Duarte de Oliveira Soliani**, diretora técnica da biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela amizade desde os idos da Graduação e pelo incomparável auxílio quanto aos serviços de biblioteca.

À Sra. **Luzia F. da Silva**, pela correção das referências bibliográficas;

Aos Srs. **José Carlos Gregório** e **Ademir Mariano**, técnicos do laboratório de Farmacologia, pela cooperação amigável;

À Sra. **Ana Maria Cossa de Arruda Oliveira**, secretária da Coordenadoria de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela sua amizade e dedicação ao cargo que ocupa;

À Sra. **Maria Elisa dos Santos**, secretária da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, pela presteza com que sempre me atendeu ao longo destes anos.

À Srta. **Marilene Fernandes**, secretária da Pró-Reitoria de Pesquisas e Pós-Graduação da Universidade Federal de Goiás, pela cooperação e orientação junto ao Capes.

À **Capes**, pelo apoio financeiro à esta pesquisa.

ÍNDICE

	Página
1. Listas	
1.1. Lista de figuras e tabelas	1
1.2. Lista de siglas e abreviaturas	2
2. Resumo	4
3. Introdução	5
4. Revista da Literatura	7
5. Proposição	26
6. Material e Métodos	
6.1. Amostra	27
6.2. Tratamentos	27
6.3. Cuidados pré-operatórios	28
6.4. Procedimentos cirúrgicos	28
6.5. Procedimentos pós-operatórios	28
6.6. Métodos de avaliação da dor pós-operatória	29
6.6.1. Consumo de analgésico	29
6.6.2. Intensidade de dor através de uma Escala Visual Analógica	29
6.7. Preferência pelo tratamento	30
6.8. Tratamento estatístico dos dados	30
7. Resultados	31
8. Discussão	36
9. Conclusões	43
10. Anexos	
ANEXO 1	44
ANEXO 2	48
ANEXO 3	51
11. Summary	53
12. Referências Bibliográficas	54

1. LISTAS

1.1. LISTAS DE FIGURAS E TABELAS

	Página
Figura 1. Intensidade de dor (intervalos da escala visual analógica), assinalada pelos pacientes (em %), no mesmo dia da exodontia, em função dos tratamentos.	32
Figura 2. Intensidade de dor (intervalos da escala visual analógica), assinalada pelos pacientes (em %), no dia subsequente ao da exodontia, em função dos tratamentos.	34
Tabela 1. Intensidade de dor (intervalos da escala visual analógica), assinalada pelos pacientes (n), no mesmo dia da exodontia, em função dos tratamentos.	31
Tabela 2. Intensidade de dor (intervalos da escala visual analógica), assinalada pelos pacientes (n), no dia subsequente ao da exodontia, em função dos tratamentos.	33
Tabela A.1 (Anexo 1) Valores da intensidade de dor, por paciente, assinalada na escala visual analógica, de acordo com o tratamento, no mesmo dia da exodontia.	44
Tabela A.2 (Anexo 1) Consumo de analgésico (número de comprimidos), por paciente, de acordo com o tratamento, no mesmo dia da exodontia.	45
Tabela A.3 (Anexo 1) Valores da intensidade de dor, por paciente, assinalada na escala visual analógica, de acordo com o tratamento, no dia subsequente ao da exodontia.	46
Tabela A.4 (Anexo 1) Consumo de analgésico (número de comprimidos), por paciente, de acordo com o tratamento, no dia subsequente ao da exodontia.	47

1.2. LISTA DE ABREVIATURAS

Aines	antiinflamatórios não esteróides
AMP_c	monofosfato de adenosina cíclico
Cox-1	cicloxigenase - 1
Cox-2	cicloxigenase - 2
Db-AMP_c	dibutiril-monofosfato de adenosina cíclico
et al.	e outros (abreviatura de et alii)
E.V.A.	escala visual analógica
g	grama
h	hora
HETES	hidróxi-ácidos
HHA	eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HPETES	ácidos hidróxi-eicosatetranóicos
I.M.	intramuscular
I.V.	intravenosa (o)
LTA₄	leucotrieno A ₄
LTB₄	leucotrieno B ₄
LTC₄	leucotrieno C ₄
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
m/s	metro/segundo
PAF	fator de ativação plaquetária
PGs	prostaglandinas

PGE₂	prostaglandina E ₂
PGI₂	prostaciclina
pH	ponto hidrogeniônico
SRS-A	substância de reação lenta da anafilaxia
TXA₂	tromboxana A ₂
TXB₂	tromboxana B ₂
U.I.	unidade internacional

2. RESUMO

Este trabalho teve por objetivo avaliar, de forma comparativa, a eficácia da administração pré-anestésica de betametasona, associada a duas preparações anestésicas distintas — bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000 *ou* prilocaína 3% com felipressina 0,03 UI/mL —, no controle da dor pós-operatória decorrente da remoção de terceiros molares inferiores inclusos. Participaram deste estudo 30 pacientes, de ambos os sexos, com os terceiros molares inferiores inclusos em posição simétrica, que receberam 4 mg de betametasona, em dose única, por via oral, 1 hora antes da intervenção, independente do lado operado. Para a técnica anestésica regional foi empregada uma ou outra das soluções anestésicas citadas, de acordo com o lado operado, designadas de forma aleatória e cruzada. A dor pós-operatória foi avaliada por um período de 48 horas, através de uma escala visual analógica (E.V.A.) e do consumo de analgésicos (dipirona - comprimidos 500 mg), sendo que ao final do experimento os pacientes eram inquiridos sobre a preferência por um dos tratamentos. Os resultados mostraram a ocorrência de um menor grau de dor pós-operatória, com a associação de betametasona à solução anestésica contendo bupivacaína, nas primeiras 24 horas que se seguiram ao ato cirúrgico, não havendo uma diferença estatisticamente significativa no dia subsequente à intervenção. Do total da amostra, 24 pacientes (80%) preferiram o tratamento com a betametasona/bupivacaína, enquanto apenas 6 pacientes (20%) manifestaram sua preferência pela associação do mesmo corticosteróide com a solução anestésica à base de prilocaína. Concluiu-se que ambos os tratamentos são eficazes — e portanto indicados no controle da dor pós operatória decorrente da remoção dos terceiros molares inferiores inclusos — sendo mais efetivo, nas primeiras 24 horas após a intervenção, o protocolo que incluiu a administração de betametasona e da solução anestésica à base de bupivacaína.

3. INTRODUÇÃO

A remoção de terceiros molares mandibulares inclusos normalmente resulta num grande desconforto aos pacientes, dificultando até mesmo o exercício de suas atividades diárias. Seu curso pós-operatório é caracterizado por sinais e sintomas como a dor, edema, trismo e eventual perda de função, que refletem a resposta inflamatória à intervenção cirúrgica. Entretanto, esta reação inflamatória geralmente é muito mais pronunciada do que a requerida para atender às exigências dos processos de reparação tecidual.

Em função disso, há muito tempo já tem sido proposto que um controle adequado, porém nunca inibitório da resposta inflamatória, resulta numa melhor qualidade do processo de cura (ROSS, 1968).

Especificamente com relação à prevenção e controle da dor inflamatória aguda, inúmeros medicamentos com propriedades analgésicas ou antiinflamatórias têm sido testados através de estudos comparativos, inclusive com placebo, empregando-se como modelo de estudo a remoção bilateral de terceiros molares mandibulares inclusos.

Dentre estes, pode-se destacar os ensaios com analgésicos como o paracetamol (SKEJELBRED & LOKKEN, 1979) ou aspirina (SEYMOUR & RAWLINS, 1982) e também com os antiinflamatórios não esteróides (*Aines*), como o ibuprofeno (LOKKEN et al., 1975), flurbiprofeno (DIONNE et al., 1984) e diclofenaco potássico (BAILEY et al., 1993), entre outros.

Entretanto, a “aspirina” e os *Aines* também são responsáveis por uma série de efeitos colaterais em pacientes suscetíveis, notadamente no trato gastrintestinal, como a dispepsia, gastralgia, náuseas e vômitos. Tais sintomas são decorrentes da inibição da síntese de prostaglandinas protetoras da mucosa gástrica, induzida por este grupo de fármacos, em diferentes graus (VANE & BOTTING, 1995).

Provavelmente na tentativa de se reduzir o consumo excessivo de tais medicamentos em procedimentos cirúrgicos odontológicos, como no caso da remoção de terceiros molares mandibulares inclusos, diversos autores têm proposto o emprego de soluções anestésicas locais de longa duração de ação, como a bupivacaína, que proporciona uma analgesia pós-operatória por 8 a 12 horas. (PRICCO, 1977; TRIEGER & GILLEN, 1979; CHAPMAN & MACLEOD, 1985; ROSENQUIST et al., 1988; STOLF F° & RANALI, 1990; ABRAHÃO et al., 1997).

Uma outra família ou grupo de drogas com propriedades antiinflamatórias, os corticosteróides, tem assumido grande importância no controle dos fenômenos

inflamatórios que sucedem as intervenções cirúrgicas odontológicas que envolvem um maior grau de traumatismo físico.

Há bastante tempo, autores de escolas americanas (HOOLEY & HOHL, 1974; MESSER & KELLER, 1975), européias (VAN DER ZWAN et al., 1982; SKJELBRED & LOKKEN, 1982) e também no Brasil (SILVEIRA & WAGNER, 1988; ALMEIDA & ANDRADE, 1992; ABRAHÃO et al., 1997), têm demonstrado a eficácia clínica dos corticosteróides no controle do edema e da dor inflamatória aguda, recomendando seu uso nas exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos, como também nas cirurgias de colocação de implantes (ANDRADE et al., 1995).

Atualmente, nos procedimentos odontológicos onde está indicada uma medicação antiinflamatória à base de corticosteróides, parece ser consensual o emprego dos mesmos em doses supra-fisiológicas e por tempo restrito, optando-se geralmente por aqueles de maior meia-vida plasmática e biológica, como a dexametasona (PEDERSEN, 1985; NEUPERT et al., 1992; ABRAHÃO et al., 1997) e a betametasona (ALMEIDA & ANDRADE, 1992), que possuem também a vantagem de provocar apenas uma mínima retenção de sódio, quando comparados aos demais corticosteróides sintéticos (MONTGOMERY et al., 1990).

Desta forma, procurou-se aproveitar ao máximo a potência antiálgica e antiedematosa dos corticosteróides e a maior duração de ação anestésica da bupivacaína. Mais especificamente, a hipótese inicial foi de verificar, de forma comparativa, os efeitos da administração de uma dose única supra-fisiológica de betametasona — como medicação pré-anestésica —, associada a soluções anestésicas locais com diferentes tempos de duração de ação (prilocaína ou bupivacaína), na redução da dor pós-operatória decorrente da remoção de terceiros molares mandibulares inclusos.

Esperava-se, com isto, contribuir para o estabelecimento de um novo protocolo, ainda não descrito na literatura, para ser empregado nas exodontias de terceiros molares mandibulares inclusos ou em outras intervenções odontológicas onde haja expectativa de dor e edema de maior intensidade.

4. REVISTA DA LITERATURA

4.1. Etiopatogenia da dor inflamatória aguda e a classificação mais atual dos analgésicos de ação periférica.

A dor tem sido definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada à injúria tecidual ou outro tipo de injúria, ou ambos.

Pode-se dizer que ela é fundamental para a espécie humana devido ao seu caráter defensivo, atuando como um sinal de aviso de lesão iminente ou real de algum órgão ou tecido. No entanto, como o homem não se adapta a essa sensação, muitas vezes ela se torna extremamente incômoda, necessitando de controle através do uso de drogas específicas.

A sensação dolorosa origina-se a partir da estimulação de receptores específicos denominados de *nociceptores*, a maioria do tipo *terminação nervosa livre*, e é transmitida da periferia para o Sistema Nervoso Central por fibras mielinizadas do tipo A delta — rápidas, com uma velocidade de condução de 10 a 30 m/s —, e por fibras amielinizadas do tipo C, lentas, que apresentam uma velocidade de condução de 0,5 a 2 m/s (GUYTON, 1994)

Os nociceptores normalmente envolvidos na dor inflamatória são polimodais, ou seja, sensíveis a diferentes tipos de estímulos. Também possuem um alto limiar de excitabilidade, o que significa dizer que um mínimo estímulo nociceptivo (mecânico, térmico ou químico) é incapaz de ativá-los caso se encontrem em seu estado normal. Entretanto, poderá ocorrer uma ativação destes receptores se os mesmos estiverem previamente sensibilizados (FERREIRA & LORENZETTI, 1981).

Os mecanismos da dor inflamatória são atualmente explicados como o resultado da liberação de vários mediadores químicos endógenos, pelos tecidos lesados. De acordo com FERREIRA (1990), os mediadores químicos da dor inflamatória podem atualmente ser classificados como aqueles que **ativam diretamente** ou **causam a sensibilização** dos nociceptores.

Mediadores que ativam diretamente os nociceptores

Aqui se incluem a histamina e a bradicinina que provocam um aumento da entrada de ions sódio para o interior dos nociceptores. A dor provocada por estes mediadores é de curta duração, o que quer dizer que ambos não conseguem manter o processo por um período prolongado.

A **Histamina** está largamente distribuída pelo reino animal, contida em vários venenos, secreções irritantes, bactérias e plantas. No ser humano, praticamente todos os tecidos contêm histamina pré-formada sendo que os níveis mais altos são encontrados na pele, mucosa intestinal e pulmões. Todos os tecidos humanos que contêm histamina são capazes de sintetizá-la a partir da histidina por ação da enzima L-histidina descarboxilase. Seu armazenamento se dá nos mastócitos e nos basófilos, sob a forma de grânulos, associada à heparina (SILVA, 1994).

Segundo este mesmo autor, a liberação da histamina armazenada ocorre em resposta a diferentes estímulos lesivos (agentes físicos) ou por exocitose granular, sem que haja lesão do mastócito, provocada por estímulos imunológicos, componentes do sistema do complemento, toxinas e venenos. Quando injetada na epiderme causa prurido (coceira), e se injetada mais profundamente, produz dor por vezes acompanhada de prurido. Os receptores neuronais para a histamina são, geralmente, do tipo H₁.

A **Bradicinina** faz parte de um grupo de polipeptídeos farmacologicamente ativos, denominados por cininas, sendo constituída por nove aminoácidos, enquanto a calidina é formada por dez. Estas duas substâncias têm um precursor protéico em comum: o cininogênio-bradicinogênio ou calidinogênio. As meias-vidas plasmáticas destas cininas são de 15 segundos. A principal enzima envolvida na destruição das cininas é a dipeptidil-carboxipeptidase, também chamada de cininase II ou enzima conversora de angiotensina, uma vez que também promove a conversão da angiotensina I em angiotensina II (SILVA, 1994).

Vários fatores são capazes de determinar a ativação do fator Hageman — o mesmo fator que inicia a cascata da coagulação sanguínea — que, por sua vez, promove a conversão de précalicreína em calicreína com conseqüente formação de bradicinina.

A bradicinina é uma das principais substâncias envolvidas na fase inicial dos processos inflamatórios, não só pela sua capacidade em promover vasodilatação, como também por constituir-se num dos mais potentes ativadores diretos dos nociceptores. Infelizmente, o papel da bradicinina na etiopatogenia da dor inflamatória aguda ainda é obscuro, pela falta de drogas antagonistas específicas (FERREIRA, 1990).

Mediadores químicos que causam a sensibilização dos nociceptores

A sensibilização dos nociceptores, também chamada de hiperalgesia, é um mecanismo bioquímico ainda não totalmente compreendido. Entretanto, existem evidências que o aumento da concentração de íons cálcio e de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico), no interior dos nociceptores, parecem desempenhar uma importante função neste processo (FERREIRA, 1990).

Ainda de acordo com este autor, os mediadores químicos liberados no foco inflamado que apresentam a propriedade de sensibilizar as terminações nervosas livres, tornando-as sensíveis ao menor estímulo, são a serotonina, os produtos derivados do metabolismo do ácido araquidônico (com destaque para as prostaglandinas), os mediadores simpatomiméticos como a noradrenalina e dopamina, a interleucina-1 e o PAF (fator ativador de plaquetas), liberados pelos macrófagos e neutrófilos.

A **Serotonina** (*5-hidroxitriptamina*) é formada a partir do triptofano da dieta e é metabolizada por ação da monoaninoxidase. Nos mamíferos, 90% da serotonina é encontrada nas células enterocromafins da mucosa gastrintestinal, no sistema nervoso central e nas plaquetas.

A ação algogênica da bradicinina é potencializada por ação da serotonina, que tem ainda a capacidade de liberar catecolaminas das adrenais. A serotonina está também associada à dor de origem vascular, principalmente no sistema nervoso central, sendo importante agonista nas enxaquecas (FERREIRA, 1990).

Os **produtos derivados do metabolismo do ácido araquidônico** como as prostaglandinas, leucotrienos e compostos relacionados são genericamente denominados como eicosanóides, por serem derivados de ácidos graxos essenciais que contém três, quatro ou cinco duplas-ligações. No homem, o precursor mais abundante é o ácido araquidônico, que pode ser ingerido como tal ou como derivado do ácido linoleico da dieta. Geralmente ocorre esterificação e integração deste ácido aos fosfolipídeos das membranas celulares (SILVA, 1994).

No seu estado normal, a enzima fosfolipase A₂ encontra-se inibida por proteínas chamadas de lipocortinas, induzidas pelos corticosteróides. A hidrólise dos fosfolipídeos das membranas das células, com conseqüente atuação desta enzima e formação de ácido araquidônico ocorre em situações extraordinárias (estímulos lesivos, variações de temperatura e pH). A ativação desta fosfolipase é precedida pela fosforilação das lipocortinas, o que desfaz o complexo fosfolipase A₂-lipocortina. A produção dos eicosanóides encontra-se, então limitada pela ativação desta fosfolipase, ou pela ação combinada de uma fosfolipase C e uma diacrilil-lipase que levam à ativação da fosfolipase A₂ (SILVA, 1994).

O ácido araquidônico formado é metabolizado em vários produtos oxigenados através da enzima cicloxigenase, ou por várias lipoxigenases. A direção do processo de metabolização vai depender do tipo celular envolvido. Mesmo o produto final do metabolismo do ácido araquidônico pela via cicloxigenase é tipo celular-dependente. Assim é que as células de vários tecidos têm a capacidade de gerar prostaglandinas

clássicas — PGs A, B, C, D, E e F —, mas o endotélio vascular gera predominantemente prostaciclina (PGI₂), enquanto as plaquetas geram tromboxanas (TXA₂ e B₂). Isto porque estas células possuem uma maior quantidade de enzimas, que dirigem o processo para o metabólito predominante do ácido araquidônico (SILVA, 1994).

Recentemente, foram evidenciados dois tipos de cicloxigenase (isoenzimas): a cicloxigenase 1 e a cicloxigenase 2. A cicloxigenase 1 (COX-1) é tida como *constitutiva*, pois é encontrada normalmente na maioria dos tecidos em condições normais de saúde do organismo. Já a cicloxigenase 2 (COX-2) tem seus níveis aumentados de forma dramática durante a inflamação, sendo portanto *induzida* por estímulos de caráter inflamatório (MASFERRER et al., 1990; XIE et al., 1991; O'BANION et al., 1991; KUJUBU, & HERSCHMAN, 1992; SIROIS & RICHARDS, 1992; VANE, & BOTTING, 1995).

A via lipoxigenase, na verdade, envolve várias isomerases capazes de formar diferentes produtos. De maneira geral, o ácido araquidônico é convertido em ácidos hidroxi-eicosatetraenóicos (HPETES) que são reduzidos a hidroxi-ácidos (HETES). O 5-HPETE é de particular importância por levar à formação de substâncias denominadas genericamente por leucotrienos, que têm uma importante participação em diferentes fenômenos da resposta inflamatória.

Os leucotrienos A₄ (LTA₄), por exemplo, podem dar origem aos LTB₄, um dos mais potentes agentes quimiotáticos para neutrófilos já descritos. O mesmo LTB₄, conjuntamente com o LTC₄ podem gerar o LTD₄ e o LTE₄. A somatória destes três últimos leucotrienos parece se constituir na chamada substância de reação lenta da anafilaxia, ou SRS-A, liberada em reações de hipersensibilidade (SILVA, 1994).

Baseado nos dois mecanismos de excitação dos nociceptores anteriormente descritos — ativação direta e sensibilização —, FERREIRA (1990), propôs a seguinte classificação dos analgésicos de ação periférica, em 3 grandes classes, que fundamenta o uso clínico deste grupo de drogas de forma mais racional.

Tipo 1 - Drogas que são antagonistas da estimulação direta dos nociceptores

- *Anti-histamínicos*

Tipo 2 - Drogas que previnem a sensibilização dos nociceptores

a. Inibidores da cicloxigenase:

- *Antiinflamatórios não esteróides (Aines)*

b. Antagonistas de liberadores de prostaglandinas:

- *Antagonistas da Interleucina-1;*

- *Antagonistas do Fator Ativador de Plaquetas (PAF)*

- c. Inibidores da fosfolipase A₂:
 - *Corticosteróides*
- d. Simpatolíticos:
 - *Beta-bloqueadores;*
 - *Antagonistas da dopamina-1;*
 - *Bloqueadores da liberação de aminas simpatomiméticas*

Tipo 3 - Drogas que deprimem o nociceptor

- a. Analgésicos que deprimem diretamente os nociceptores:
 - *Dipirona;*
 - *Opióides de ação periférica*
- b. Analgésicos que deprimem os nociceptores de forma indireta:
 - *Clonidina*

Destes medicamentos, alguns já foram bastante testados — de forma isolada ou fazendo parte de diferentes protocolos, — na prevenção e no controle da dor de caráter inflamatório, em odontologia, utilizando como modelo de estudo a exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos. Desta forma, os trabalhos citados na segunda parte desta revista da literatura, dizem respeito a este tipo de intervenção cirúrgica odontológica.

4.2. Principais medicamentos empregados no controle da dor, decorrente da remoção de terceiros molares mandibulares inclusos.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (“ASPIRINA”)

HEPSO et al. (1976), empregando 2 g/dia de aspirina ou placebo, em doses divididas, a uma amostra de 23 pacientes, não conseguiram demonstrar uma diferença significativa nos registros de dor pós-operatória entre os dois tratamentos.

COOPER & BEAVER (1976) estudaram a eficácia analgésica da aspirina 650 mg, codeína 30 mg e da associação de ambas, comparada a de um placebo. Um melhor controle da dor foi observado no grupo de pacientes tratados com a aspirina 650 mg, sendo que a associação de aspirina e codeína não apresentou um efeito mais pronunciado, como era esperado.

SKJELBRED et al. (1977), num estudo comparativo duplo-cego em 32 pacientes, não encontraram uma diferença significativa no controle da dor pós-operatória, quando

eram empregados 500 mg de aspirina ou de paracetamol, administrados 4 vezes ao dia, pelo período de 3 dias.

HENRIKSON et al. (1979), com uso de placebo, demonstraram um efeito analgésico superior da aspirina 750 mg ou fenbufeno 500 mg, onde a dose inicial era administrada imediatamente após a intervenção cirúrgica e as subseqüentes num intervalo de 6 horas, por 24 horas.

GRAFFENRIED et al. (1980), avaliaram a intensidade de dor pós-operatória, em intervalos de 1 hora, pelo período de 3 horas, em pacientes tratados com uma dose única de aspirina (1 g) ou placebo, concluindo que a aspirina foi significativamente mais eficaz que o placebo.

SEYMOUR & RAWLINS (1982), demonstraram uma resposta dose-dependente da aspirina, administrada nas doses de 600 mg ou 1200 mg, comparada ao placebo, empregando-se uma escala visual analógica para a avaliação da dor pós-operatória.

PARACETAMOL

SVEEN & GILHUUS-MOE (1975), compararam a eficácia analgésica de uma associação paracetamol/codeína com a da aspirina 500 mg e placebo, em 47 pacientes. As preparações analgésicas (combinação paracetamol/codeína e a aspirina) foram superiores ao placebo no primeiro dia pós-operatório, sendo que os pacientes tratados com a associação paracetamol/codeína reportaram menos dor do que aqueles que receberam o ácido acetilsalicílico.

SKJELBRED & LOKKEN (1979), numa amostra de 24 pacientes, demonstraram que o paracetamol, na dose de 1 g, 4 vezes ao dia por 48 horas, seguido de 500 mg na mesma posologia, apresentava uma eficácia analgésica superior ao placebo apenas nos dois primeiros dias do período pós-operatório.

COOPER et al. (1980), investigaram o efeito analgésico do paracetamol e da oxicodona, administrados de forma isolada ou em associação, comparado a um placebo, nas seguintes dosagens: paracetamol 500 mg, oxicodona 5 mg e paracetamol 500 mg, 1 g ou 2 g, associado à oxicodona 5 mg. Como resultado, indicaram que todas as preparações farmacêuticas associadas foram superiores ao placebo, de forma dose-dependente, devendo-se optar pela preparação de paracetamol 500 mg/oxicodona 5 mg, para minimizar a incidência de efeitos colaterais do paracetamol.

SEYMOUR & RAWLINGS (1981), avaliaram a eficácia analgésica de uma dose única de 1 g de paracetamol, via IV, no período pós-operatório imediato de 11 pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos. Os resultados mostraram a ocorrência de uma redução significativa da dor, apesar da demora na instalação da analgesia — 90 minutos — limitando, segundo os autores, o emprego do paracetamol neste tipo de intervenção.

IRVINE et al. (1982), demonstraram uma menor eficácia analgésica de 1 g de paracetamol, administrado 4 vezes ao dia, se comparada à apresentada pelo diflunisal, um derivado do ácido salicílico, na dose de 500 mg ,3 vezes ao dia.

OPIÓIDES

COOPER & BEAVER (1976), demonstraram em dois estudos que o fosfato de codeína não possuía nenhuma vantagem sobre o placebo, no modelo de dor relativo à cirurgia de terceiros molares inclusos, já que uma melhor eficácia analgésica, de forma discreta, só era observada quando aumentava-se a dose deste opióide para 60 mg.

SEYMOUR et al. (1982), estudando os efeitos da diidrocodeína no mesmo modelo experimental, comparada a um placebo, mostraram sua surpresa em verificar que os pacientes apresentaram uma sensibilidade dolorosa superior (hiperalgesia) quando tratados com a diidrocodeína, de forma dose-dependente, já que o estado hiperalgésico foi maior quando se empregou 50 mg ao invés de 25mg do derivado opióide.

Da mesma forma, WINTER et al. (1978), concluíram que uma dose única de 65 mg de dextropropoxifeno não promove um maior alívio da dor em cirurgias de terceiros molares inferiores inclusos, comparado ao placebo.

A eficácia analgésica da pentazocina e aspirina foram comparadas em 378 pacientes por AHLSTROM et al. (1974), indicando que somente o tratamento com 1 g de aspirina mostrou uma significativa redução da dor em relação ao placebo.

Num outro estudo, GREEN (1976), demonstrou não haver uma diferença estatisticamente significativa no controle da dor pós-cirúrgica , em pacientes tratados com a pentazocina (50 mg) ou com a aspirina (600 mg).

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINES)

A eficácia da indometacina 50 mg, administrada a cada 8 horas por 48 horas, no controle da dor pós-operatória decorrente da cirurgia de terceiros molares inclusos, foi comparada a uma preparação similar de placebo, na mesma posologia, por PETERSEN em 1975. Apesar dos resultados indicarem um controle mais efetivo da dor no grupo de pacientes tratados com a indometacina, a autora não recomenda o uso rotineiro deste composto, em virtude de seus efeitos colaterais adversos, como cefaléia, tonturas e distúrbios gastrintestinais (incidência de 28%).

LOKKEN et al. (1975), estudaram o efeito analgésico da administração de 400 mg de ibuprofeno — 3 vezes ao dia por 5 dias —, comparado a de um placebo, em 24 pacientes, demonstrando um melhor controle da dor quando o tratamento incluía a droga antiinflamatória, efeito este observado no dia em que ocorreu a intervenção, o mesmo não acontecendo nos períodos subseqüentes de avaliação.

COOPER & BEAVER (1976), compararam a ação analgésica do ibuprofeno 200 mg ou 400 mg, aspirina 325 mg ou 650 mg e placebo, administrados em dose única, logo após o final da intervenção, sendo os pacientes orientados a anotar a sensação de dor que sentiam em intervalos de 1 hora, pelo período de 4 horas. Como conclusão, todos os tratamentos foram significativamente superiores ao placebo, sendo aquele com o ibuprofeno 400 mg o mais eficaz.

Com o objetivo de retardar a instalação da dor decorrente da remoção de terceiros molares inclusos, DIONNE & COOPER (1978), empregaram o ibuprofeno na dose única de 400 mg, no período pré-operatório, concluindo que este protocolo retarda o aparecimento da dor em 100 minutos, se comparado a um placebo.

RONDEAU et al. (1980), com emprego de um placebo, avaliaram a eficácia analgésica do ibuprofeno ou do fosfato de codeína em diferentes doses (15, 30 e 60 mg), demonstrando a superioridade do ibuprofeno no alívio da dor, no que diz respeito a sua intensidade e duração. O fosfato de codeína, independente da dose empregada, não apresentou uma maior eficácia que o placebo.

O efeito analgésico do ibuprofeno 400 mg, administrado a cada 6 horas, também foi comparado ao proporcionado pela associação de paracetamol 325 mg e dextropropoxifeno 32,5 mg (2 comprimidos a cada 6 horas), por GILES em 1981, com os resultados apontando uma eficácia de ambos os protocolos no controle da dor pós-operatória.

ROWE et al., em 1981, avaliaram a eficácia analgésica do ácido mefenâmico 250 mg, comparada à da aspirina 600 mg e de um placebo, na posologia de duas doses ao final da cirurgia, seguidas por 1 dose a cada 4 horas por 48 horas, indicando que os 2

tratamentos medicamentosos foram superiores ao placebo, e que não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos com relação ao alívio da dor.

Mais recentemente, num estudo duplo cego realizado por CAMPBELL et al. (1990), a administração pré-anestésica do diclofenaco sódico, via I.V., foi comparada ao tratamento com diclofenaco sódico I.M., fentanil I.V. ou placebo I.M., no alívio da dor pós-exodontia de terceiros molares inclusos. A dor foi avaliada através de uma escala visual analógica, nos tempos de 30 minutos e 24 horas após o ato cirúrgico. Como resultados, os autores demonstraram que os pacientes tratados com o diclofenaco sódico I.V. relataram uma menor intensidade de dor, quando comparado aos demais tratamentos, 30 minutos após a cirurgia. Na avaliação de 24 horas pós-cirúrgicas, a eficácia analgésica do diclofenaco sódico I.V. também foi superior ao uso do fentanil ou placebo, mas não em relação ao diclofenaco sódico por via intramuscular.

CAMPBELL & KENDRICK (1991), através de uma escala visual analógica, demonstraram que a administração intravenosa de dexametasona apresentou uma maior atividade analgésica que o diclofenaco, pentazocina e placebo, em 160 pacientes submetidos à remoção de terceiros molares inferiores inclusos.

HYRKÄS et al. (1994), compararam a eficácia da bupivacaína ou da lidocaína, em conjunto com o diclofenaco (preparação de depósito ou de liberação imediata), quando administrado como medicação pré-anestésica. Os autores reportaram um melhor controle da dor após a intervenção quando a bupivacaína foi empregada, sendo que 25 dos 40 pacientes da amostra preferiram o tratamento que incluía a solução anestésica de maior duração de ação.

CORTICOSTERÓIDES

NATHANSON & SEIFERT (1964), realizaram um dos primeiros estudos duplo-cego com a betametasona e um placebo, em 210 pacientes, avaliando seus efeitos sobre cinco complicações pós-operatórias em cirurgia oral: dor, infecção, edema, trismo e equimose, demonstrando que a administração de 0,6 mg, 4 vezes ao dia, durante 4 dias, no período pós-operatório (dosagem total de 9,6 mg), reduziu significativamente a incidência de tais complicações, sobretudo no que diz respeito à redução do edema e da dor.

A mesma betametasona foi utilizada por HOOLEY & FRANCIS (1969), em estudo duplo-cego, com uso de placebo, observando uma redução no consumo de

analgésicos no período pós-operatório em torno de 50% em comparação com o grupo controle. O esquema posológico empregado pelos autores foi de 2 comprimidos de 0,6 mg, 4 vezes ao dia, pós-operatoriamente, sendo que a dose total nunca excedia a 24 comprimidos (14,4 mg).

HOOLEY & HOHL (1974), modificaram este protocolo, empregando uma dose total de 7,8 mg de betametasona, sendo 2 comprimidos de 0,6 mg na noite anterior à intervenção cirúrgica, 1 comprimido de 0,6 mg na manhã do dia da cirurgia, e 6 mg do mesmo corticosteróide no momento da cirurgia, via I.M. (preparação de depósito). Além de confirmarem os resultados descritos anteriormente por HOOLEY & FRANCIS (1969), os autores externaram a preocupação com relação ao emprego de uma dose de betametasona que interferisse o mínimo possível no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

MESSER & KELLER (1975), parecem ter sido os pioneiros em propor a injeção I.M. intraoral de 4 mg de dexametasona, em dose única, administrados no músculo masseter do lado operado, imediatamente após a remoção de terceiros molares mandibulares inclusos. Como resultado, os autores observaram uma nítida redução do edema, trismo e dor, levando-os a preconizar este protocolo a mais de 5.000 pacientes com indicação para tal tipo de intervenção.

Os mesmos achados foram relatados por GREENFIELD & CARUSO (1976), que demonstraram a eficácia de 4 mg de dexametasona aplicada via I.M. (m. deltóide) na redução do edema, trismo e dor pós-operatórios, comparado ao placebo.

HUFFMAN (1977), empregou 125 mg de metilprednisolona como medicação pré-anestésica em 85 pacientes, pela via intravenosa, observando uma redução do edema quando comparado com pacientes-controle, relatando ainda que em muitos casos não houve a necessidade do emprego de medicação analgésica no período pós-operatório.

VAN der ZWAN et al. (1982), compararam os efeitos da betametasona — dosagem total de 14,5 mg, dividida em 4 tomadas, por 4 dias e em doses decrescentes — com os de alguns antiinflamatórios não esteróides (ibuprofeno, indometacina, entre outros) e de um placebo, demonstrando uma redução do edema (65%), trismo (40%) e da dor (80%), quando comparado ao placebo. Segundo os autores, o tratamento com a betametasona foi o mais eficaz entre os protocolos testados, sendo adotado pelo corpo clínico do Hospital Universitário de Gröningen (Holanda), nos pacientes submetidos à remoção de terceiros molares inferiores inclusos.

SKJELBRED & LOKKEN (1982), demonstraram que 9 mg de betametasona, em dose única, por via intramuscular, administrados 3 horas após a exodontia de terceiros molares inferiores inclusos, reduzem significativamente a intensidade de dor pós-

operatória, quando comparada a um placebo, com uma redução de 57,7% no consumo de analgésicos no período pós-operatório.

BYSTEDT & NORDENRAM (1985), em estudo duplo-cego com uso de placebo, empregaram a metilprednisolona por via oral, numa dosagem total de 48 mg, dividida em três tomadas diárias, por 3 dias. Concluíram que, apesar do grupo de pacientes tratado com a metilprednisolona ter relatado um menor desconforto pós-operatório (edema, trismo e dor), não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao controle, o que não justificaria o emprego dos corticosteróides em cirurgia oral menor.

Resultados semelhantes foram encontrados por MITCHEL et al. (1985), que compararam os efeitos analgésicos da aspirina com os de uma associação de ibuprofeno-codeína, em pacientes previamente tratados ou não com acetato de metilprednisolona (dose única de 80mg, via I.M.). Os resultados não apontaram uma diferença significativa da intensidade de dor e edema entre o grupo tratado com metilprednisolona e o que recebeu solução salina (controle), levando os autores a concluir que este corticosteróide apresentava um efeito de pouca significância clínica no controle da dor pós-operatória.

SISK & BONNINGTON (1985), compararam a eficácia do mesmo corticóide (metilprednisolona), um antiinflamatório não-esteróide (flurbiprofeno) e um placebo, na redução da resposta inflamatória aguda em 60 pacientes submetidos à remoção dos quatro terceiros molares retidos, em uma única sessão. A dor foi avaliada através de uma escala verbal descritiva de 4 pontos e uma escala visual analógica. Encontraram um menor grau de edema no grupo tratado com a metilprednisolona e uma menor intensidade de dor no grupo tratado com o flurbiprofeno, sugerindo que a associação destes dois agentes farmacológicos talvez possa ser de extrema valia no controle das complicações pós-operatórias, em procedimentos cirúrgicos orais.

PEDERSEN (1985), num estudo duplo-cego, com uso de placebo, investigou a ação preventiva de 4 mg de dexametasona sobre o edema, trismo e dor, injetada no músculo masseter antes do início das cirurgias, demonstrando uma redução do trismo e edema na ordem de 50% e da dor em 30% nos pacientes tratados com o corticosteróide. Em função disso, a autora recomenda o tratamento profilático esteróide nas exodontias de terceiros molares inclusos, quando houver a expectativa de uma reação inflamatória pronunciada.

OLSTAD & SKJELBRED (1986), compararam os efeitos antiinflamatórios da metilprednisolona (84 mg, por 3 dias, em doses decrescentes) e do paracetamol, em 24 pacientes submetidos à cirurgia de inclusos, não observando uma diferença significativa

entre os dois tratamentos, no que diz respeito a analgesia. Já com relação ao edema, uma redução maior do mesmo foi observada no grupo tratado com a metilprednisolona (cerca de 29% menor em relação ao paracetamol).

BEIRNE & HOLLANDER (1986), talvez com o objetivo de esclarecer os resultados conflitantes sobre a eficácia antiinflamatória da metilprednisolona, resolveram empregá-la numa dose única de 125 mg, por via intravenosa, num estudo duplo-cego envolvendo 31 pacientes, concluindo que o edema e a dor, exceto o trismo, foram significativamente reduzidos no grupo tratado com a mesma.

HOLLAND (1987), num estudo duplo-cego com placebo, demonstrou que a metilprednisolona — 40 mg IV, como medicação pré-anestésica — promoveu uma redução da intensidade de dor e edema pós-operatórios, e nenhuma interferência no processo de reparo alveolar dental. Acrescentou ainda que 16 pacientes da amostra mostraram uma preferência pelo tratamento com o corticosteróide.

NEUPERT et al. (1992), empregaram 4mg de dexametasona ou placebo, pela via intravenosa, observando uma redução do trismo e da dor no grupo de pacientes tratados com o corticosteróide. Os autores sugerem novos estudos com o emprego de uma combinação de dexametasona, agentes antiinflamatórios não-esteróides e soluções anestésicas locais de longa duração de ação, como meio de se obter o máximo de redução do desconforto pós-operatório em cirurgia oral.

ALMEIDA & ANDRADE (1992), compararam os efeitos de duas preparações farmacêuticas de betametasona, sobre o edema, trismo e dor, decorrentes da remoção de terceiros molares inclusos, que consistiam de uma dose única de 4 mg de betametasona, via oral — que propicia uma rápida absorção e biodisponibilidade — , ou 6 mg de uma preparação de depósito do mesmo corticóide, via intramuscular. Os resultados apontaram para um melhor controle do edema e da dor pós-operatória quando a betametasona era empregada pela via oral. Com relação ao trismo, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos propostos.

4.3. Alguns aspectos da farmacologia das drogas empregadas no presente estudo.

BETAMETASONA

Os corticosteróides possuem uma boa absorção quando administrados por via oral, ligando-se em 90% a uma alfa-globulina específica, a transcortina, constituindo-se num complexo de reserva. A porção restante livre (10%), é responsável pela atividade farmacológica da droga (OLIVEIRA, 1983).

Uma vez estabelecida a biodisponibilidade sistêmica, os corticosteróides irão atuar nas células-alvo, atravessando-as por difusão passiva e ativando um receptor citoplasmático. Este complexo glicocorticóide-receptor penetra no núcleo das células, combinando-se com sítios específicos da cromatina. Subseqüentemente, ocorre a transcrição de um RNA mensageiro, promovendo a síntese de proteínas efetoras da ação corticosteróide (JOHNSON et al., 1982; MAILLARD, 1984; Di ROSA et al., 1985).

Tais proteínas são conhecidas como lipocortinas, que inibem, de forma seletiva, a enzima fosfolipase A₂, responsável pela geração dos metabólitos do ácido araquidônico no foco inflamado, como as prostaglandinas e leucotrienos (VANE & BOOTING, 1990).

Além das lipocortinas, outras proteínas induzidas por glicocorticóides foram reportadas por CARNUCCIO et al. (1989), denominadas vasocortinas, por serem provenientes das células endoteliais e que atuam prevenindo o edema provocado por substâncias irritantes como o dextrano.

Num amplo trabalho de revisão sobre o mecanismo de ação antiinflamatória dos corticosteróides, SCHLEIMER (1993) argumenta que os efeitos antialérgicos deste grupo de medicamentos refletem seus efeitos antiinflamatórios em geral. Estes efeitos incluem a inibição da ação de citocinas, como a interleucina-1 (IL-1), inibição da migração dos leucócitos e de algumas de suas funções, redução da permeabilidade vascular, inibição da liberação do PAF (fator de ativação plaquetária), inibição dos metabólitos do ácido araquidônico — prostaglandinas e leucotrienos —, efeitos sinérgicos ou permissivos nas respostas de outros mediadores, como as catecolaminas e outras moléculas endógenas similares a hormônios, e ainda a modulação de sistemas enzimáticos envolvidos na inflamação.

Em outras palavras, as ações dos corticosteróides são multifacetadas. De acordo com SCHLEIMER (1993), este conceito explica a inigualável eficácia destes medicamentos em doenças inflamatórias e, por outro lado, a dificuldade em substituí-los por outras medicações que possuem um perfil de ação uni-dimensional.

Os efeitos colaterais dos corticosteróides foram amplamente estudados e hoje se encontram bem estabelecidos. Trabalhos de revisão como os de BAHN (1982) e CLAMAN (1983), descrevem tais efeitos, ressaltando que a incidência e a gravidade dos

mesmos dependem da droga empregada, da posologia e principalmente do tempo de duração do tratamento.

O corticosteróide endógeno (cortisol), é produzido no córtex supra-renal através de um estímulo humoral oriundo do hipotálamo e posteriormente da hipófise. A taxa de secreção deste hormônio se situa entre 15 a 30 $\mu\text{g}/\text{dia}$, num ritmo freqüente e de forma pulsátil (ritmo circadiano). O pico plasmático desta substância ocorre no início da manhã (em torno das 8:00 horas) e se situa em torno de 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, com um decréscimo gradual ao longo do dia, atingindo uma concentração próxima de zero por volta das 24:00 horas, quando é retomada a produção. A taxa de secreção do cortisol é controlada por retroalimentação negativa através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (BAHN, 1982).

A causa mais comum de hipofunção relativa corticosteróide é a supressão do eixo HHA pela suplementação exógena, que atua de forma a interromper a atividade fisiológica normal, causando atrofia adrenal, geralmente reversível. Sendo assim, autores como BAHN (1982) e CLAMAN (1983) acreditam que uma dose única diária, mesmo que maciça, administrada no início do período da manhã por 4 dias ou menos, é relativamente inócua considerando-se uma supressão efetiva do eixo HHA.

WILLIANSO et al. (1980) relataram um caso onde houve depressão reversível no eixo HHA após uma única dose de 4mg de dexametasona empregada em cirurgia oral, sem que fossem observadas conseqüências clínicas significativas.

Também já foram estudados os efeitos de uma dose única supra-fisiológica de corticosteróide, sobre alguns parâmetros biológicos. Pode-se citar os experimentos onde se avaliou os efeitos da betametasona no processo de hemostasia em ratos (JUNQUEIRA, 1992), e em humanos (BARRETO et al., 1995), como também sobre a glicemia de ratos normais e diabéticos (SOUZA, 1992), ou ainda com relação à cronologia do processo de reparo alveolar dental, em ratos (VOLPATO & ANDRADE, 1992). Este conjunto de trabalhos puderam mais uma vez demonstrar que o emprego de corticosteróides, em dose única ou por tempo restrito, apresentam uma ótima relação risco/benefício.

DIPIRONA (*Metamizol*) :

Apesar da escassez de estudos clínicos específicos com a dipirona, a superioridade de sua ação analgésica sobre a "aspirina" (MUKHERJEE & SOOD, 1980) e também sobre o paracetamol (DAFTARY et al., 1980), parece ter sido demonstrada.

Existem controvérsias quanto ao sítio de ação analgésica da dipirona, sendo sua atuação no sistema nervoso central proposta por VON TOMEK, em 1955. Além disto, outras evidências parecem demonstrar que a dipirona exerce seus efeitos sobre as ciclooxigenases do tecido nervoso cerebral, com a conseqüente inibição da síntese de prostaglandinas, o mesmo não ocorrendo em outros tecidos (DEBINSKAKIEC et al., 1976).

Dois brasileiros, LORENZETTI & FERREIRA (1985), forneceram importantes dados para se entender o mecanismo de ação analgésica da dipirona, através de um teste nociceptivo e outro edemogênico, em ratos, nos quais foram empregadas injeções intraplantares de substâncias como a prostaglandina E₂, isoprenalina, Db-AMP_c e cloreto de cálcio. Diversos fármacos fizeram parte do experimento, como o ácido acetilsalicílico, dipirona, 4-metilaminoantipirina, indometacina, cloridrato de morfina e paracetamol.

Esta série de ensaios demonstrou que a dipirona apresentava um antagonismo periférico direto da hiperalgisia inflamatória, provavelmente por inibir a ativação do adenilatociclase pelas substâncias hiperalgésicas (PGE₂ e PGI₂), além de causar um bloqueio do influxo de cálcio para o interior dos nociceptores.

BRUNE & ALPERMAN (1983) e VOLZ & KELLNER (1980) atribuem a ação analgésica da dipirona à um de seus metabólitos. Este conceito merece atenção, já que LORENZETTI & FERREIRA (1985) mostraram que um dos metabólitos da dipirona — a 4-metilaminoantipirina (MAA) — foi mais eficaz que a própria dipirona em produzir analgesia local quando se provocava um estado hiperalgésico em patas de ratos, através de injeções de isoprenalina e cloreto de cálcio.

Pela dipirona inibir a sensibilização dos nociceptores provocada pela isoprenalina e pelo cloreto de cálcio, como descrito no parágrafo anterior, fica praticamente descartado um provável mecanismo de inibição da síntese de prostaglandinas (LORENZETTI & FERREIRA, 1985).

PRILOCAÍNA

A prilocaína é um anestésico local do grupo amida, sendo derivada da toluidina. Sua apresentação comercial é na forma de cloridrato, com o objetivo de se obter uma melhor solubilidade. Seu pKa é de 7,7 e no pH fisiológico encontra-se na forma não dissociada na proporção de 35%. É metabolizada no fígado e nos pulmões e excretada primariamente por via renal (COVINO, 1986).

A prilocaína é comercializada no Brasil na concentração de 3 %, associada à felipressina 0,03 UI/mL. Por apresentar menor capacidade de induzir vasodilatação, pode ser usada sem vasoconstritor, na concentração de 4% (MALAMED, 1993). Sendo assim, ao obtê-la por importação, o dentista deve ter cuidado em reduzir o número máximo de tubetes usados a cada sessão, pois o sal anestésico apresenta-se numa maior concentração.

Quando a prilocaína é associada a um vasoconstritor, o agente escolhido é a adrenalina (como ocorre nos Estados Unidos da América e Canadá) ou a felipressina, como acontece no Brasil e alguns países da Europa. Nos Estados Unidos, segundo MALAMED(1993), a dose máxima recomendada de prilocaína, na forma pura ou associada à adrenalina 1:200.000, é de 6 mg/kg (máximo absoluto de 400 mg).

Para uso odontológico, no Brasil, a prilocaína é comercializada na concentração de 3% associada à felipressina (ou Octapressin®) a 0,03 UI/ml, que é um vasoconstritor não pertencente ao grupo das aminas simpatomiméticas. Recebem os nomes comerciais de *Citanest®*, *Citocaína®* e *Biopressin®*, soluções estas que apresentam a mesma composição (RANALI et al., 1996).

A eficácia clínica da prilocaína pura varia muito de acordo com a técnica anestésica empregada. A infiltração supraperiosteal produz curta duração da anestesia pulpar (5 a 10 minutos) e dos tecidos moles (1,5 a 2 horas); o bloqueio regional — por ex., nervo alveolar inferior —, produz de 40 até 60 minutos de anestesia pulpar e 2 a 4 horas quando se avalia a anestesia dos tecidos moles (MALAMED, 1993).

Dos raros trabalhos clínicos onde se empregou uma solução anestésica à base de prilocaína, com composição idêntica àquela utilizada na presente pesquisa, pode-se destacar o de um grupo de dinamarqueses (PETERSEN et al., 1977), que compararam a eficácia de 4 soluções anestésicas comumente empregadas naquele país, incluindo a mepivacaína 3% sem vasoconstritor, mepivacaína 2% com adrenalina 1:200.000, lidocaína 2% com adrenalina 1:80.000 e a prilocaína 3% com felipressina 0,03 UI/mL (*Citanest® com Octapressin®*). Esta última exibiu o maior tempo de anestesia dos tecidos moles entre as soluções testadas (198 minutos, em média), mas uma menor duração de analgesia pulpar que a solução de lidocaína 2% com adrenalina 1:80.000.

A prilocaína parece possuir um menor grau de toxicidade para o sistema nervoso central do que a lidocaína, provavelmente por ser absorvida menos rapidamente no local da injeção e por sofrer uma biotransformação mais rápida pelo fígado (BENNET, 1986).

Um dos metabólitos da prilocaína é a ortotoluidina, uma substância que tem sido associada ao aparecimento de metemoglobina na corrente sanguínea. Assim sendo, o uso

de soluções anestésicas que contenham a prilocaína é relativamente contra-indicado em pacientes portadores de metemoglobinemia congênita ou idiopática, anemia ou insuficiência cardíaca ou respiratória evidenciada por hipóxia (MALAMED, 1993).

Devem também ser empregadas com precaução em crianças — nas quais o volume plasmático é menor — e nas pacientes gestantes, pelo mesmo motivo em relação à circulação sanguínea da fase fetal (RANALI et al., 1996).

BUPIVACAÍNA

O cloridrato de bupivacaína é um sal anestésico do grupo amida, sintetizado por Ekerstan em 1957, sendo quimicamente análogo à mepivacaína, diferindo desta pela substituição de um grupamento metil por um butil (PRICCO, 1977).

Quanto maior a lipossolubilidade de um agente anestésico, maior sua potência intrínseca, o que representa dizer seu coeficiente de partição óleo/água. A bupivacaína possui este coeficiente da ordem de 27,5, sendo cerca de 4 vezes mais potente que os anestésicos locais prilocaína, lidocaína e mepivacaína (COVINO, 1986).

Da mesma forma, o grau de ligação protéica apresentado pelo anestésico, determina a duração da anestesia. Quanto maior for a afinidade do sal anestésico pelas proteínas ligantes no interior dos canais de sódio do nervo, maior sua duração de ação, pois será reabsorvido pela circulação em menor grau (MILAN & GIOVANITTI, 1984).

Por outro lado, a constante de dissociação de um anestésico (pKa), define o pH no qual haverá equilíbrio entre as formas ionizada e não-ionizada, já que a penetração da bainha de mielina do nervo ocorre pelas formas não ionizadas. Assim sendo, um anestésico que apresenta uma baixa concentração de formas não-ionizadas, irá ter um tempo de latência superior em relação a outro que apresenta formas não-ionizadas em maior número. Isto ocorre com a bupivacaína em relação a outros anestésicos locais, o que significa que esta possui tempo de latência mais elevado (COVINO, 1986).

A duração do tempo de anestesia com a bupivacaína é superior ao da lidocaína e prilocaína. No bloqueio do nervo alveolar inferior, chega a ser 3 a 4 vezes maior que o da lidocaína (PRICCO, 1977; CHAPMAN & Mc LEOD, 1985; STOLF Fº & RANALI, 1990), persistindo pelo período de 5 a 9 horas.

Resultados semelhantes foram obtidos no bloqueio dos nervos incisivo e mentoniano (CHAPMAN, 1988), e até mesmo na maxila, foi observado um tempo de

anestesia duas vezes maior após a utilização de bupivacaína, quando comparado ao proporcionado pela lidocaína (PRICCO, 1977).

Dentre as diversas indicações de uso da bupivacaína em odontologia, como as cirurgias periodontais ou de extrações múltiplas (MALAMED, 1993), cirurgias prévias às próteses imediatas (MILAN & GIOVANITTI, 1984), e procedimentos endodônticos (YAGIELA, 1991), destacam-se as exodontias dos terceiros molares inclusos.

LASKIN et al. (1977), empregaram a bupivacaína em três diferentes concentrações (0,25%, 0,5% e 0,75%), associada ou não a um vasoconstritor (adrenalina 1:200.000), mostrando uma boa analgesia durante cirurgias nas concentrações iguais ou maiores que 0,5%, sendo que a associação de adrenalina à bupivacaína não aumentou a profundidade da anestesia.

PRICCO (1977), utilizou-se de uma amostra de 50 pacientes para comparar os efeitos da bupivacaína em exodontias de terceiros molares inclusos, na mandíbula ou na maxila. Empregou uma solução anestésica de bupivacaína a 0,5% com adrenalina 1:200.000 para todos os procedimentos, num volume de 3mL. Na cirurgias da maxila, foram depositados 2,75 mL na proximidade do nervo alveolar posterior superior e o restante (0,25 mL) nas proximidades do nervo anterior palatino. Para as cirurgias mandibulares, 2,5 mL da solução eram depositados na proximidade do nervo alveolar inferior e a quantidade remanente era depositada, por infiltração na mucosa bucal distal do elemento a ser operado. Os resultados demonstraram uma duração do efeito anestésico menos duradouro quando a bupivacaína era administrada na maxila, levando o autor a sugerir que esta preparação anestésica estaria plenamente indicada em intervenções cirúrgicas odontológicas, onde há a expectativa de dor pós-operatória de maior intensidade, especialmente na mandíbula.

TRIEGER & GILLEN (1979), realizaram um estudo com o objetivo de comparar a latência e analgesia pós-operatória de três preparações anestésicas locais: bupivacaína 0,5% sem vasoconstritor, bupivacaína 0,5 % com adrenalina 1:200.000 e mepivacaína 3%, sem vasoconstritor, empregando como modelo a remoção dos terceiros molares inclusos. Concluíram que a bupivacaína, associada ou não à adrenalina, foi superior a mepivacaína 3% no controle da dor pós-operatória, estando plenamente indicada neste tipo de intervenção cirúrgica odontológica.

CHAPNICK et al. (1980), em dois estudos distintos, demonstraram que a bupivacaína 0,5% e 0,75%, com ou sem adrenalina 1:200.000, produziam uma significativa e prolongada duração de anestesia e analgesia pós-operatória, quando comparada com a lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000. De forma similar, os pacientes

necessitaram menos doses de analgésicos narcóticos após a bupivacaína que após a lidocaína.

Com o objetivo de procurar associar os efeitos benéficos de um antiinflamatório e de uma preparação anestésica de longa duração, DIONNE et al. (1984), realizaram um estudo em 20 pacientes com indicação para a remoção dos quatro terceiros molares inclusos. Dois protocolos foram empregados, sendo o paciente o seu próprio controle, ou seja, recebendo um outro tratamento de acordo com o lado operado, de forma aleatória (“cross-over design”). O protocolo chamado de *experimental* consistia na administração de duas doses de flurbiprofeno 100 mg, sendo a primeira oferecida 30 minutos antes do ato cirúrgico e a seguinte 3 horas após o término do mesmo, usando-se para a anestesia local uma solução de longa duração de ação (etidocaína 1,5% com adrenalina 1:200.000).

O protocolo denominado como *padrão* incluía a associação de oxicodona 10 mg com paracetamol 650 mg, administrados nos mesmos tempos que o do outro grupo. Como solução anestésica, foi utilizada a lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000.

A dor pós-operatória, parâmetro de estudo desta pesquisa, foi avaliada por 4 escalas visuais: a escala de categorias, a escala visual analógica e duas outras, sugeridas pelos autores (lista de descrição verbal e escala descritora diferencial). A preferência pela cirurgia foi também expressada pelos pacientes ao final do último tratamento. Como resultados, foi encontrado que 40% dos pacientes do grupo *experimental* e 10 % do grupo *padrão*, não manifestaram dor durante as primeiras 7 horas pós-cirúrgicas, sendo que 75% dos pacientes preferiram o tratamento com o flurbiprofeno e etidocaína.

Os autores concluem que os efeitos analgésicos do flurbiprofeno e da etidocaína, apesar de ocorrerem através de distintos mecanismos, se complementam quando administrados em associação, aumentando o “período pós-operatório sem dor” e até mesmo atenuando a intensidade deste sintoma, em pacientes ambulatorias submetidos à remoção de terceiros molares inclusos.

ROSENQUIST et al. (1988), avaliaram a intensidade de dor pós-operatória após a remoção dos terceiros molares inferiores inclusos, em pacientes tratados com o diflunisal, um derivado salicílico, e anestesiados com uma solução de lidocaína 2% ou bupivacaína 0,5% , ambas com adrenalina a 1:200.000. Os resultados indicaram uma superioridade da combinação bupivacaína/diflunisal em comparação com a lidocaína associada ao mesmo analgésico, em termos de quantificação da dor. Não houve diferença estatisticamente significante quanto à preferência pelo tratamento, por parte dos pacientes.

Estudos quanto à relação risco/benefício do emprego desta solução anestésica, não só comprovaram a eficácia da bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000 no controle da dor conseqüente à exodontia de terceiros molares inclusos, como também não apontaram nenhum efeito colateral indesejável (SOUZA & VIEIRA, 1984), nem mesmo uma interferência em alguns parâmetros cardiovasculares, como a pressão arterial e frequência cardíaca (STOLF F^o & RANALI, 1990; ABRAHÃO et al., 1997).

5. PROPOSIÇÃO

Considerando-se que:

- A exodontia bilateral de terceiros molares mandibulares inclusos, por induzir uma resposta inflamatória de maior intensidade, constitui-se num modelo clínico confiável para a avaliação da dor pós-operatória e, conseqüentemente, para se testar a eficácia de medicamentos no controle deste sintoma;
- A betametasona possui uma potente ação antiálgica, por prevenir a sensibilização dos nociceptores (hiperalgesia);
- A bupivacaina ainda não foi suficientemente estudada em combinação com outros fármacos que possuem propriedades antiálgicas ou analgésicas, visando o controle da dor na área de cirurgia odontológica;

Propôs-se neste trabalho;

- Comparar os resultados dos seguintes protocolos medicamentosos, no que diz respeito ao controle da dor inflamatória aguda, decorrente da remoção de terceiros molares mandibulares inclusos;

Protocolo 1 - Administração de betametasona 4 mg, em dose única, por via oral, como medicação pré-anestésica, 1 hora antes do procedimento cirúrgico, empregando-se como solução anestésica local a *prilocaina 3% com 0,03 UI de felipressina*;

Protocolo 2 - Administração de betametasona 4 mg, em dose única, por via oral, como medicação pré-anestésica, 1 hora antes do procedimento cirúrgico, empregando-se como solução anestésica local a *bupivacaina 0,5% com adrenalina 1:200.000*.

6. MATERIAL E MÉTODOS

6.1. Amostra

Consistiu de 30 pacientes, sendo 17 do sexo feminino e 13 do sexo masculino, na faixa etária de 16 a 22 anos, com necessidade de remoção bilateral dos terceiros molares mandibulares inclusos, em posição anatômica simétrica (mésio-angular), confirmada através de exame radiográfico, e sem apresentar alguma manifestação local que pudesse contra-indicar a intervenção cirúrgica.

Pela anamnese, constatou-se que todos apresentavam bom estado geral de saúde e não estavam fazendo uso de qualquer tipo de medicamento. Com referência às mulheres, não se encontravam no período menstrual ou no estado de gestação ou lactação.

Os pacientes — e no caso de menoridade, seus responsáveis — receberam todas as informações básicas referentes ao experimento, por meio de um documento (*Anexo 2*), em duas vias, denominado “Informação e consentimento pós-informação para pesquisa clínica”, obedecendo à Resolução 1/88 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, de 1988 (BRASIL, 1988).

6.2. Tratamentos

Independente do lado operado, os pacientes receberam como medicação pré-anestésica 4 mg de betametasona (2 comprimidos de *CELESTONE® 2mg - Schering Ind. Química e Farmacêutica S/A*), em dose única e por via oral, 1 hora antes do início de cada intervenção cirúrgica.

Para a anestesia local, foram utilizadas duas soluções anestésicas distintas, padronizando-se o volume de 4,5 ml, sendo 3,6 ml (2 tubetes) empregados para o bloqueio dos nervos alveolar inferior e lingual e aproximadamente 0,9 ml (1/2 tubete) para a anestesia do nervo bucal, de acordo com a técnica preconizada por ARRUDA et al. (1985).

Desta forma, num dos atos cirúrgicos foi empregado o cloridrato de prilocaína a 3%, com 0,03UI/mL de felipressina (*CITANEST® 3% com OCTAPRESSIN® - ASTRA Química e Farmacêutica Ltda.*) e, na intervenção subsequente, o cloridrato de bupivacaína a 0,5% com adrenalina a 1:200.000 (*NEOCAÍNA® 0,5% anestubes - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.*).

Para se evitar uma possível tendenciosidade do operador, os tratamentos com as soluções anestésicas em estudo foram escolhidos de forma aleatória e cruzada, com o

paciente se constituindo no seu próprio controle. Em outras palavras, 15 pacientes da amostra eram anestesiados com a solução à base de prilocaína quando o lado direito da mandíbula era operado, ou com a solução de bupivacaína quando a intervenção era processada no lado esquerdo. Os 15 pacientes restantes recebiam um tratamento inverso a este.

6.3. Cuidados pré-operatórios

Antes de cada intervenção cirúrgica, procedeu-se à redução da placa dental, empregando-se uma solução de fucsina básica a 2% para evidenciação da mesma e um aparelho de jato de bicarbonato de sódio (*Profii II® - Dabi-Atlante S/A*) para sua remoção. Em seguida, após a anti-sepsia extraoral com uma solução aquosa de iodo polividona a 2% (*LABORIODINE® - Glicolabor Ind.Farm. Ltda.*), e intraoral com uma solução de digluconato de clorexidina a 0,12% (*Proderma Farmácia de Manipulação Ltda.*), procedeu-se à técnica de anestesia local.

6.4. Procedimentos cirúrgicos

Exatamente 1 hora após a administração da betametasona 4 mg, a exodontia foi executada, sempre sob a responsabilidade do mesmo cirurgião e sua auxiliar, obedecendo-se à técnica cirúrgica adotada pela Disciplina de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp.

As exodontias foram realizadas sempre no início do período da manhã (entre 8:00 e 9:00 horas), com o objetivo de minimizar os efeitos da betametasona sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

6.5. Procedimentos pós-operatórios

Após o término do ato cirúrgico, os pacientes receberam a orientação de se alimentarem através de uma dieta líquida ou semi-líquida, hiperprotéica, nas primeiras 48 horas pós-operatórias, além de outros cuidados de ordem geral, como evitar esforço físico, exposição ao sol e não fazer uso de qualquer tipo de bochecho nas primeiras 48 horas.

Uma nova consulta era então agendada após 5 dias, quando precedeu-se à remoção da sutura e devolução do protocolo de pesquisa, com as anotações feitas pelos pacientes.

6.6. Métodos de avaliação da dor pós-operatória

6.6.1. Consumo de analgésico

Todos os pacientes receberam uma quantidade fixa de 10 comprimidos de dipirona sódica (*NOVALGINA® 500mg - Hoechst do Brasil Química e Farmacêutica S/A*), sendo orientados a tomar 1 comprimido do medicamento, sempre que sentissem necessidade do alívio da dor, por um período de 48 horas, ou seja, tanto no dia da intervenção cirúrgica como no dia seguinte à mesma.

Após a tomada de cada comprimido analgésico, os pacientes deveriam anotar o dia e horário em que isto ocorreu, conforme orientações contidas no protocolo de pesquisa, cujo modelo encontra-se no *Anexo 3*.

6.6.2. Intensidade de dor avaliada através de uma Escala Visual Analógica

Toda vez que sentissem necessidade de fazer uso da medicação analgésica, os pacientes foram instruídos a assinalar, com um traço vertical, um número contido dentro da escala visual analógica que melhor representasse o grau de dor que estivessem sentindo naquele momento. Esta escala era constituída de uma linha horizontal de 100 mm, com divisões a cada 10 mm, numeradas de 0 a 10, sendo que na sua extremidade do lado esquerdo (0) estava anotada a expressão nenhuma dor e, na extremidade oposta (10), o termo dor insuportável, como exemplificado a seguir.

Dia _____ **Horário** _____

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma dor										dor insuportável

O protocolo era fornecido aos pacientes ao final de cada intervenção cirúrgica continha várias escalas, para que os mesmos assinalassem os episódios de dor. Cada anotação na (s) escala(s) refletia então o consumo de 1 comprimido analgésico.

Para um melhor entendimento da estrutura do protocolo, vide sua reprodução no *Anexo 3* deste trabalho.

6.7. Preferência pelo Tratamento

Ao final de cada experimento (feitas ambas as exodontias), os pacientes da amostra eram consultados com relação à preferência pelo tratamento empregado, ou seja, o da primeira ou o da segunda intervenção cirúrgica.

6.8. Tratamento estatístico dos dados

Os valores obtidos para a medida da dor pós-operatória, por meio da Escala Visual Analógica (E.V.A) e pelo consumo de analgésicos, receberam um tratamento estatístico, através da aplicação do teste não-paramétrico de Wilcoxon (*Wilcoxon Signed Rank test*) para amostras relacionadas.

7. RESULTADOS

7.1. Intensidade de dor pós-operatória (no mesmo dia da cirurgia).

Todos os 30 pacientes da amostra responderam adequadamente às instruções contidas no protocolo desta pesquisa. Para lembrar, eles foram orientados a somente em caso de dor — e todas as vezes que este sintoma se manifestasse — tomar 1 comprimido de analgésico (dipirona sódica 500 mg), anotando o horário da tomada do medicamento, quando também assinalariam um número de 0 a 10 na Escala Visual Analógica (E.V.A), que melhor representasse a intensidade de dor que estivessem sentindo naquele momento. Estes procedimentos foram feitos durante o dia em ocorreu a intervenção cirúrgica e no dia imediatamente posterior à mesma.

A Tabela 1 mostra a intensidade de dor assinalada pelos pacientes (dentro de intervalos da Escala Visual Analógica), no dia da intervenção cirúrgica, em função do tratamento a que foram submetidos.

TABELA 1 - Intensidade de dor (intervalos da escala visual analógica), assinalada pelos pacientes (n), no mesmo dia da exodontia, em função dos tratamentos.

Intensidade de dor (intervalos da EVA)	Betametasona e PRILOCAÍNA	Betametasona e BUPIVACAÍNA
menor do que 3	1	24
3 a 5 (exclusive)	18	5
5 ou mais	11	1
Total	30	30

Como pode ser observado na Tabela 1, a distribuição da quantidade de dor é muito diferente quando se consideram os dois tratamentos. A intensidade de dor dos pacientes tratados com a betametasona/bupivacaína situa-se tipicamente no zero da escala (80 % dos pacientes anotaram *menor do que 3*), enquanto que a distribuição da intensidade de dor nos pacientes tratados com betametasona/prilocaina situa-se tipicamente no meio da escala (60% da amostra anotaram de *3 e 5, exclusive*).

A Tabela A.1 do *Anexo 1* traz os valores desta medida, por paciente. Estes dados foram então submetidos ao teste não-paramétrico de Wilcoxon (*Wilcoxon Signed Rank test*), indicando que a intensidade de dor pós-operatória é influenciada pelo tratamento ($p < 0,001$).

Em outras palavras, pode-se afirmar que os pacientes tratados com a betametasona/bupivacaína, acusaram uma menor intensidade de dor no dia em que ocorreu a exodontia, do que quando tratados com a betametasona/prilocaina.

Para uma melhor ilustração, a Figura 1 mostra a intensidade de dor dos pacientes, no mesmo dia da intervenção cirúrgica, quando tratados com a betametasona e as soluções anestésicas locais à base de prilocaína ou bupivacaína.

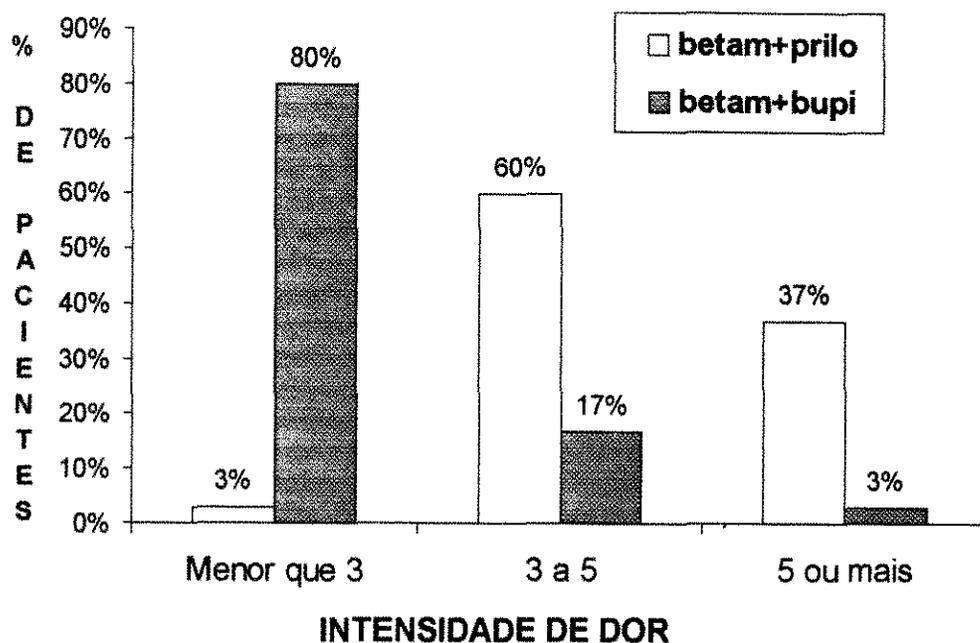


Figura 1 - Intensidade de dor (intervalos da escala visual analógica), assinalada pelos pacientes (em %), no mesmo dia da exodontia, em função do tratamento.

7.2. Consumo de analgésico no período pós-operatório (no mesmo dia da cirurgia)

Sob tratamento com a betametasona/prilocaína, os pacientes consumiram, em média, 2,3 comprimidos de dipirona sódica 500 mg, sendo que somente 1 paciente em 30 (3,33 %) não utilizou o analgésico no mesmo dia em que a exodontia foi realizada.

Por outro lado, quando o tratamento consistiu no emprego da betametasona e da solução anestésica à base de bupivacaína, nos mesmos 30 indivíduos, o consumo médio de analgésico foi de 0,2 comprimido, 80 % dos quais ($n = 24$) não fizeram uso do medicamento uma só única vez.

Os dados relativos ao consumo de analgésico, por paciente, que encontram-se na Tabela A.2 do *Anexo 1*, foram igualmente submetidos ao teste não paramétrico de Wilcoxon, indicando que a quantidade de comprimidos ingeridos é influenciada pelo tratamento ($p < 0,001$).

Em função disto, pode-se afirmar que, no dia em que se procedeu a intervenção cirúrgica, os pacientes consumiram uma menor quantidade de analgésico quando tratados

com a betametasona/bupivacaína, se comparado ao tratamento com a betametasona/prilocaina.

7.3. Intensidade de dor pós-operatória (no dia subsequente ao da cirurgia)

A Tabela 2 mostra a quantidade de dor assinalada pelos pacientes (dentro dos intervalos da Escala Visual Analógica), no dia seguinte ao da intervenção cirúrgica, de acordo com o do tratamento recebido.

TABELA 2 - Intensidade de dor (intervalos da escala visual analógica), assinalada pelos pacientes (n), no dia subsequente ao da cirurgia, em função dos tratamentos.

Intensidade de dor (intervalos da EVA)	Betametasona e PRILOCAÍNA	Betametasona e BUPIVACAÍNA
menor do que 3	11	6
3 a 5 (exclusive)	19	22
5 ou mais	0	2
Total	30	30

De acordo com os dados da Tabela 2, aparentemente a distribuição da quantidade de dor não é diferente quando se consideram os dois tratamentos, já que ambos situam-se tipicamente no intervalo *3 a 5 (exclusive)* da escala visual analógica.

Entretanto, a aplicação do teste não paramétrico de Wilcoxon, utilizando os valores individuais desta medida (Tabela A.3 do *Anexo I*) indicou que os tratamentos influenciam na intensidade de dor dos pacientes ($p < 0,001$), neste período de estudo.

Ao contrário então do observado no dia da intervenção cirúrgica, pode-se afirmar que os pacientes tratados com a betametasona/prilocaina, acusaram uma menor intensidade de dor no dia subsequente ao da exodontia, do que quando tratados com a betametasona/ bupivacaína.

A Figura 2, na página seguinte, mostra a intensidade de dor dos 30 pacientes da amostra, no dia subsequente à intervenção cirúrgica, quando tratados com a betametasona — como medicação pré-anestésica — e soluções anestésicas locais à base de prilocaina ou bupivacaína.

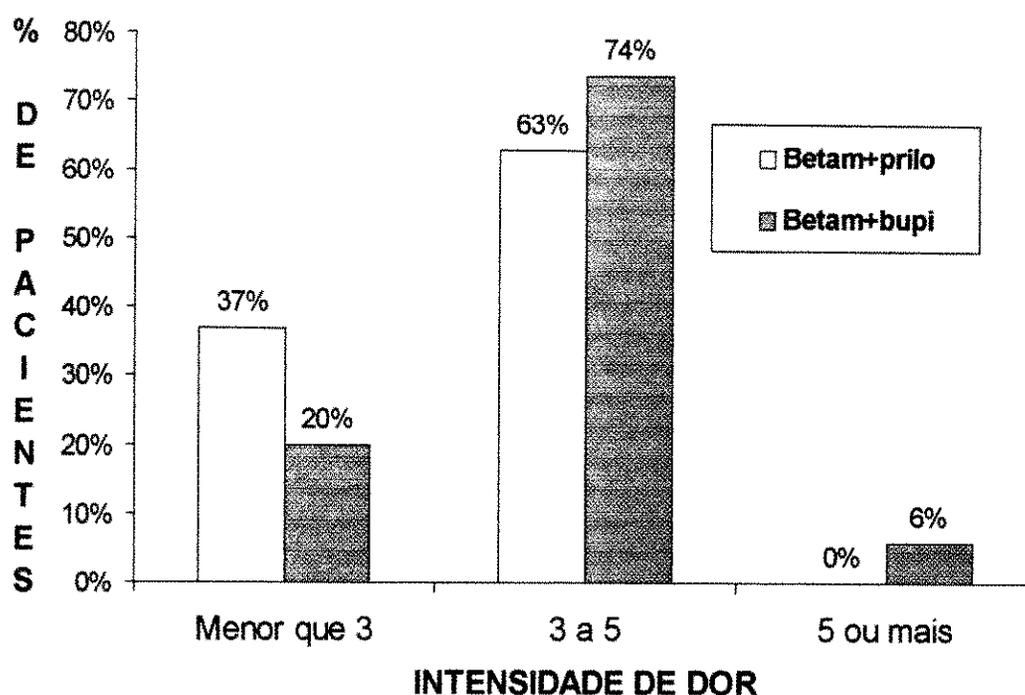


FIGURA 2 - Intensidade de dor (intervalos da escala visual analógica), assinalada pelos pacientes (em %), no dia subsequente ao da exodontia, em função do tratamento.

7.4. Consumo de analgésico no período pós-operatório (*dia subsequente ao da cirurgia*)

No dia subsequente ao da exodontia dos terceiros molares mandibulares inclusos, o consumo de analgésico nos pacientes tratados com a betametasona/prilocaína foi, em média, de 1 comprimido por indivíduo, com 10 pacientes (33,33 %) não utilizando a dipirona sódica. Quando o tratamento consistiu no emprego da betametasona e da solução anestésica à base de bupivacaína, o consumo médio de analgésico foi de 1,6 comprimido por paciente, 6 dos quais (20 %) não tomaram uma única dose do medicamento.

Os dados individuais desta medida, encontram-se na Tabela A.4 do *Anexo 1*. Da mesma forma, foram submetidos ao teste não paramétrico de Wilcoxon, indicando que os tratamentos influenciam na quantidade de comprimidos ingeridos pelos pacientes ($p < 0,001$).

Com base neste resultado, também pode-se afirmar que, no dia imediatamente posterior ao da intervenção cirúrgica, os pacientes consumiram uma menor quantidade de analgésico quando tratados com a betametasona/prilocaína, se comparado ao tratamento com a betametasona/bupivacaína.

7.5. Preferência pelo Tratamento

Ao final do experimento, ou seja, após a remoção bilateral dos terceiros molares mandibulares inclusos, os pacientes puderam demonstrar sua preferência pelo tratamento empregado — relativo à primeira ou segunda intervenção —, encontrando-se que 80% da amostra (n = 24, sendo 13 do sexo feminino e 11 do sexo masculino) preferiram o tratamento onde foram administrados a betametasona e a bupivacaína.

Por outro lado, apenas 6 pacientes — equivalente a 20% — deram sua preferência pelo tratamento com a betametasona/prilocáína, sendo 1 do sexo masculino e 5 do sexo feminino. Destas, 4 pacientes justificaram a escolha por este tratamento sob o argumento de que, no outro, "*a anestesia demorava muito para passar*", segundo suas próprias palavras.

8. DISCUSSÃO

Inicialmente, pode-se destacar que as exodontias dos terceiros molares mandibulares inclusos realizadas neste trabalho, apresentaram um grau de dificuldade uniforme, independentemente do lado operado, tomando-se por base o tempo de duração das intervenções, que situou-se na faixa de 20 a 30 minutos. Este dado adquire uma certa importância, com base no conceito de que a dificuldade e a duração do ato cirúrgico são fatores que podem proporcionar um aumento na intensidade de dor pós-cirúrgica (OIKARINEN, 1991).

As eventuais complicações pós-operatórias — alveolite seca, hemorragia etc — relacionadas a este tipo de intervenção, não foram observadas. Com relação aos fármacos empregados na pesquisa, também não houve relatos de efeitos colaterais indesejáveis.

A dor decorrente de procedimentos cirúrgicos é uma reação subjetiva e influenciada por vários fatores, incluindo o limiar da dor de cada indivíduo, suas condições psicológicas e estado geral de saúde (SEYMOUR & WALTON, 1984; FEINMANN et al., 1987).

A remoção de terceiros molares inferiores inclusos é uma intervenção freqüente em cirurgia oral e serve como um excelente modelo para se estudar a dor (LOKKEN et al., 1975), que parece ser mais severa que aquela observada após uma gengivectomia, cirurgia periodontal à retalho ou apicetomia (SEYMOUR et al., 1983).

Como este procedimento cirúrgico, em quase 100 % dos casos, é seguido de fenômenos como o edema, trismo e dor de caráter inflamatório, ele é empregado experimentalmente na avaliação dos efeitos de soluções anestésicas locais e de medicamentos antiálgicos, analgésicos e antiinflamatórios, geralmente de forma comparativa num mesmo indivíduo, o que propicia a eliminação de algumas variáveis.

No presente trabalho, por se tratar de um estudo clínico, foram tomados certos cuidados com o objetivo de reduzir ao máximo o número de variáveis. A homogeneidade da amostra foi obtida sob diferentes aspectos. Primeiro, todos os pacientes eram jovens saudáveis, não fazendo uso de qualquer tipo de droga ou medicamento, com idade entre 16 e 22 anos e pertencentes a uma mesma classe sócio-econômica. Segundo, eram portadores dos terceiros molares inferiores com inclusão similar, na posição mésio-angular, sem a presença de pericoronarite ou história prévia desta doença. Terceiro, todas as intervenções foram realizadas pelo mesmo cirurgião e auxiliar, empregando-se a mesma técnica anestésica e cirúrgica e iguais procedimentos pré, trans e pós-operatórios,

sendo iniciadas no período da manhã — entre 8:00 e 9:00 horas —, com o objetivo de minimizar os efeitos da betametasona sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Por final, também não houve diferença quanto aos fármacos empregados, — betametasona 4 mg, em dose única, como medicação antiinflamatória pré-anestésica e dipirona sódica 500 mg, como droga analgésica no período pós-operatório —, ambos por via oral. Exceção se fez, obviamente, às soluções anestésicas locais utilizadas, que foram diferentes em função do objetivo do trabalho.

A justificativa com relação a escolha da dose de 4 mg de betametasona, empregada neste trabalho, decorre da experiência prévia de ALMEIDA & ANDRADE (1992), que basearam-se no conceito de que o controle da dor decorrente da remoção de terceiros molares mandibulares inclusos pode ser obtido com aproximadamente dois terços da dose máxima diária recomendada pelo fabricante, que no caso da betametasona é de 7,2 mg (KOERNER, 1987).

Para a avaliação da dor pós-operatória, optou-se por dois métodos distintos, que apresentam uma certa correlação, representados pela quantificação da intensidade de dor através de uma escala visual analógica e pelo consumo de analgésicos no período pós-cirúrgico.

A escala visual analógica é uma linha cuja extensão representa a ocorrência de experiências dolorosas pessoais. Torna-se um instrumento simples e sensível capaz de reproduzir através de um valor numérico, a severidade da dor experimentada pelo paciente (HUSKISSON, 1983). Esta escala pode ser usada para comparar a dor num mesmo paciente em diferentes momentos assim como em diferentes situações, tendo sido empregada por autores de escolas norte americanas e européias, para a avaliação da dor decorrente da exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos (SKJELBRED & LOKKEN, 1982; DIONNE et al., 1984; OIKARINEN, 1991)

Ainda segundo HUSKISSON (1983), a escala visual analógica apresenta uma certa vantagem sobre a tradicional escala verbal descritiva, onde os pacientes definem a dor como “ausente, suave, moderada ou severa”. Este tipo de escala também é simples, porém insensível, pois com estes parâmetros fixos fica difícil a avaliação de mudanças do estado doloroso. Já a escala visual analógica permite ao paciente marcar livremente a quantidade de dor que está sentindo naquele exato momento.

Outro método utilizado para a avaliação da dor pós-operatória, foi o consumo de analgésicos pelos pacientes no mesmo dia da intervenção cirúrgica e no dia subsequente à mesma. Segundo a orientação inicial, eles deveriam, todas as vezes que sentissem dor,

anotar na escala visual analógica o grau de dor que estavam sentindo e em seguida tomar 1 comprimido de dipirona 500 mg.

Analisando-se os resultados obtidos na presente pesquisa, pôde-se observar uma diferença nítida na quantificação dor, pelos pacientes, através da escala visual analógica e correlacionada com o consumo de analgésico, quando comparados os dois tratamentos empregados.

Tomando-se por base os dados relativos ao *dia da intervenção cirúrgica*, é notória a maior eficácia do tratamento com a betametasona/bupivacaína, em relação ao emprego da betametasona/prilocaina. Para relembrar, da amostra de 30 pacientes, 80 % (n=24) quantificaram o grau de sensibilidade dolorosa numa faixa *menos do que 3* na escala visual analógica, quando a bupivacaína era utilizada, em contraste quando o anestésico era a prilocaina, já que apenas 1 paciente em 30 (3,33%) quantificou sua dor nesta mesma faixa da escala, sendo que esta diferença na interpretação da intensidade de dor mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Para reforçar este achado, os resultados apontam uma correlação entre as anotações na escala e o consumo médio de analgésico, que também foi significativamente menor ($p < 0,001$) quando se empregou a bupivacaína como anestésico local.

Entende-se que a explicação para tal fato está mais diretamente relacionada ao tempo de duração da ação anestésica local da bupivacaína, do que à ação antiálgica da betametasona, pois o corticóide foi empregado em ambos os protocolos experimentais, na mesma dosagem e tempo pré-operatório.

Inicialmente pode-se dizer que o tempo de duração da ação anestésica da solução à base de bupivacaína a 0,5% com adrenalina 1:200.000, foi, em média, de 13 horas e 53 minutos — mínimo de 8:42 h e máximo de 16:20 h —, tempo este bastante superior ao observado com a solução de prilocaina a 3% com felipressina 0,03 UI/mL, que foi em média, de 4 horas e 34 minutos, com valores mínimos e máximos de 1:48 h e 5:43 h, respectivamente.

Com relação à solução à base de prilocaina/felipressina, estes achados encontram suporte, pelo menos em parte, nos trabalhos de EPSTEIN (1969) e de CHILTON (1971), que observaram em bloqueios do nervo alveolar inferior, um tempo médio de duração de ação deste anestésico de aproximadamente 3 horas e 40 minutos, apesar destes autores terem empregado um volume menor de solução anestésica (1,8 mL), com adrenalina a 1:300.000 como agente vasoconstritor, ao invés da felipressina, que não está disponível comercialmente nos Estados Unidos da América.

No que diz respeito à associação bupivacaína/adrenalina, foi confirmada mais uma vez a potência de duração do efeito anestésico desta solução, que é cerca de 3 a 4 vezes maior que a observada quando se emprega a lidocaína (STOLF F^o & RANALI, 1990). Entretanto, o tempo médio de duração encontrado no presente trabalho — aproximadamente 14 horas — foi muito superior aos obtidos por outros autores em bloqueios regionais da mandíbula, como DANIELSSON et al. (1986) e TEPLISKY et al. (1987), que observaram, respectivamente, um tempo médio de duração desta solução anestésica de aproximadamente 9 e 8 horas.

A explicação para este achado pode ser devida ao volume da solução anestésica empregado nesta pesquisa, que foi de 4,5 mL (2 ½ anestubes com 1,8 mL cada), pois segundo COVINO (1986), a quantidade de solução anestésica administrada nos bloqueios regionais tem uma influência significativa sobre o início, a profundidade e a duração da anestesia.

Diversos estudos têm demonstrado que a dor pós-operatória mais severa, após a remoção de terceiros molares mandibulares inclusos, ocorre nas primeiras 12 horas pós-operatórias (COOPER & BEAVER, 1976; CHAPNICK et al., 1980; SEYMOUR et al., 1983) e atinge sua intensidade máxima 6 a 8 horas após a intervenção (SZMYD et al., 1979). Existem evidências de que a bupivacaína tem a propriedade de promover um bloqueio seletivo das fibras sensoriais em relação as motoras, proporcionando um estado analgésico adicional após a recuperação da fibra nervosa.

Paradoxalmente, no *dia subsequente ao da intervenção cirúrgica*, os resultados apontaram para um aumento da intensidade de dor nos pacientes tratados com a betametasona/bupivacaína, desde que 22 pacientes da amostra situaram-se na faixa de 3 a 5 (*exclusive*), contra 19 do grupo da betametasona/prilocaína. Paralelamente, o consumo médio de analgésicos foi de 1 e 1,6 comprimidos, respectivamente.

A explicação para este achado, controverso à primeira vista, pode ser devido, provavelmente, à sensação de bem-estar proporcionada pela bupivacaína nas primeiras 24 horas pós-cirúrgicas (período onde praticamente não houve a presença de dor), induzindo alguns pacientes a negligenciarem certos cuidados pós-operatórios, fato este realmente constatado por ocasião da consulta de retorno para a remoção da sutura e devolução do protocolo preenchido.

Apesar das recomendações para o período pós-cirúrgico, como guardar repouso, evitar esforço físico e seguir uma dieta com alimentos de consistência macia, alguns pacientes anestesiados com a bupivacaína reportaram que “se sentiam tão bem que saíram de casa para dar uma volta” e outros para “comer um sanduíche na lanchonete”.

Este fato pode se constituir num alerta quando do emprego da bupivacaína, ou seja, o profissional deve sempre enfatizar a importância de suas recomendações para o período pós-operatório, com o objetivo de se minimizar os estímulos que possam gerar dor ou outro tipo de desconforto ao paciente.

Sob outro aspecto, apesar da betametasona ter sido empregada em ambos os tratamentos, seu papel na prevenção da dor inflamatória aguda não pode ser desprezado, pois sua ação farmacológica tem sido de grande importância clínica, obrigando-nos a fazer algumas considerações sobre os principais mecanismos que possam ter contribuído para o ocorrido.

A lesão tecidual decorrente da remoção de terceiros molares mandibulares inclusos, desencadeia uma série de fenômenos inflamatórios, em resposta à agressão, — especialmente à partir do tecido conjuntivo que compõe o periósteo — com o principal objetivo de restabelecer as estruturas e funções da área atingida. Destes eventos, destaca-se a liberação de um “coquetel de mediadores químicos”, oriundos da ativação de sistemas plasmáticos, de macrófagos residentes e de algumas células sanguíneas que migram para o local, principalmente os leucócitos PMN neutrófilos. Desta forma, são gerados no local uma série de autacóides como a histamina, bradicinina, interleucina-1, prostaglandinas e leucotrienos, que proporcionam, em maior ou menor grau, a maioria dos fenômenos responsáveis pela estimulação direta ou sensibilização dos nociceptores e, conseqüentemente, a dor gerada no local.

Atualmente parece ser consensual de que esta “sopa de mediadores químicos” constitui-se no principal fator etiológico da dor inflamatória aguda, sendo que a pressão mecânica exercida pelo edema (inchaço), parece não ser mais considerada de grande importância como era até pouco tempo atrás.

A betametasona, assim como outros corticosteróides em doses equivalentes, uma vez absorvidos pela corrente sanguínea e distribuídos pelo organismo, vão se ligar a receptores específicos nas chamadas “células alvo”, induzindo a síntese de “novas proteínas” — conhecidas genericamente por lipocortinas —, que em última análise, são as responsáveis diretas pelos efeitos antiinflamatórios deste grupo de medicamentos, além de outros mecanismos de ação (DI ROSA, 1984).

Para que isto ocorra de uma forma plena, é necessário que se ofereça um tempo biológico para se induzir a síntese destas proteínas efetoras, pelos corticóides. Em outras palavras, para que possa obter uma maior potência antiálgica e antiinflamatória dos corticóides, no caso das cirurgias bucais, é importante que sua administração se faça previamente ao início da resposta inflamatória aguda, apesar de alguns autores como

MESSER & KELLER (1975) ou GREENFIELD & CARUSO (1976) terem também demonstrado a eficácia destas drogas mesmo quando administradas após o processo ter sido desencadeado.

Desta forma, a eficácia da betametasona na atenuação da dor inflamatória pós-cirúrgica, observada no presente trabalho, encontra suporte nos experimentos clínicos de outros autores que empregaram este mesmo modelo experimental (HOOLEY & HOHL, 1974; SKJELBRED & LOKKEN, 1982; ALMEIDA & ANDRADE, 1992).

Finalmente, acredita-se ser válido salientar, ao final desta discussão, algumas das vantagens do emprego da betametasona, numa dose única de 4 mg, como medicação pré-operatória, associada ao uso da bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000, nas exodontias de terceiros molares inclusos, especialmente os mandibulares, onde normalmente o grau de traumatismo é de maior intensidade:

1. Na ausência de contra-indicações, uma dose única de 4 mg de betametasona, mesmo sendo supra-fisiológica, é praticamente desprovida de efeitos colaterais clinicamente significantes;
2. Neste esquema terapêutico, a betametasona não interfere nos mecanismos de hemostasia, ao contrário da “aspirina” e dos anti-inflamatórios não-esteróides (*Aines*), que pela sua ação anti-agregante plaquetária, aumentam o risco de hemorragia pós-operatória (CASHMAN & McANULTY, 1995);
3. A betametasona, por inibir a síntese dos leucotrienos e por outros mecanismos, exerce um efeito antialérgico, ao contrário da “aspirina” e da maioria dos *Aines*, cujo uso está associado a um maior número de reações de hipersensibilidade de intensidade variável, inclusive a anafilaxia fatal (HOUSHOLDER, 1985);
4. A betametasona, por atuar preferencialmente sobre a cicloxigenase-2 (induzida após o estímulo inflamatório), não provoca distúrbios gastrintestinais quando empregada em dose única ou por tempo restrito, ao contrário da “aspirina” e da maioria dos *Aines*, que agem na cicloxigenase-1 (constitutiva), inibindo, conseqüentemente, a síntese de prostaglandinas responsáveis pela proteção da mucosa gástrica e reguladoras da função renal (VANE & BOTTING, 1995);

5. O esquema posológico de uma dose única pré-operatória com a betametasona, é de muito maior praticabilidade do que aqueles preconizados para os *Aines* (a cada 6, 8 ou 12 horas, por até 48 horas, de acordo com a meia-vida plasmática da droga) ;
6. A relação custo/benefício do tratamento com a betametasona é muito menor se comparado à dos *Aines* ;
7. A bupivacaína, na concentração de 0,5%, é um anestésico local que apresenta uma segurança clínica igual ou até mesmo maior que a de outros anestésicos locais (MALAMED, 1993);
8. Devido ao seu tempo de duração de ação anestésica, a bupivacaína proporciona um período sem dor significativamente maior que os outros anestésicos locais.

Deve-se ressaltar, entretanto, que toda vez que o cirurgião-dentista optar pelo uso de uma solução anestésica de longa duração de ação, o paciente deve ser esclarecido quanto ao tempo de duração de ação do anestésico, reforçando-se as instruções para os cuidados de ordem local e geral.

Um aumento da casuística ou novos experimentos clínicos com o protocolo que inclui a betametasona e a bupivacaína — ou outro similar —, serão de vital importância para consolidar a indicação do uso dos corticosteróides e dos anestésicos locais de longa duração, em cirurgia oral.

Fica a expectativa de que o presente trabalho possa ter contribuído para que o profissional de odontologia tenha mais uma alternativa farmacológica, no sentido de prevenir e controlar a dor decorrente daquelas intervenções cirúrgicas odontológicas normalmente acompanhadas por um maior grau de trauma tecidual, proporcionando ao paciente um período pós-operatório de muito melhor qualidade.

9. CONCLUSÕES

Com base na proposição deste trabalho, utilizando-se como modelo de estudo a exodontia bilateral de terceiros molares mandibulares inclusos, pôde-se concluir que, :

1. Ambos os protocolos, testados neste ensaio clínico, promovem um controle adequado da dor pós-operatória decorrente desta intervenção cirúrgica odontológica;
2. A administração de betametasona 4 mg, em dose única, por via oral, como medicação pré-anestésica, 1 hora antes do procedimento cirúrgico, aliado ao uso da bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000, como solução anestésica local, *promove um controle mais efetivo da dor inflamatória aguda, nas primeiras 24 horas pós-operatórias, se comparado ao protocolo que emprega o corticosteróide nas mesmas condições, porém empregando-se como solução anestésica local a prilocaína 3% com felipressina 0,03 UI/mL.*

ANEXO 1

TABELA A.1. Valores da intensidade de dor, por paciente, assinalada na escala visual analógica, de acordo com o tratamento, *no mesmo dia da exodontia.*

PACIENTE	betametasona/prilocaína	betametasona/bupivacaína
1	3,5	3,0
2	0	0
3	4,6	4,0
4	4,0	0
5	5,0	0
6	5,5	0
7	5,3	0
8	4,5	0
9	4,0	0
10	5,0	0
11	4,6	0
12	5,3	0
13	4,7	0
14	4,5	0
15	6,5	5,0
16	4,6	0
17	4,0	4,0
18	4,0	0
19	5,0	4,0
20	4,5	0
21	5,5	0
22	3,6	0
23	4,0	0
24	4,5	0
25	5,5	0
26	4,0	0
27	4,0	0
28	5,0	0
29	3,6	0
30	5,0	4,0

ANEXO 1

Tabela A.2. Consumo de analgésico (número de comprimidos), por paciente, de acordo com o tratamento, *no mesmo dia da exodontia*.

PACIENTE	betametasona/prilocaína	betametasona/bupivacaína
1	2	1
2	0	0
3	3	1
4	2	0
5	1	0
6	2	0
7	3	0
8	2	0
9	3	0
10	1	0
11	3	0
12	3	0
13	4	0
14	2	0
15	4	1
16	3	0
17	2	1
18	1	0
19	3	1
20	2	0
21	2	0
22	3	0
23	1	0
24	2	0
25	2	0
26	2	0
27	2	0
28	4	0
29	3	0
30	2	1
MÉDIA	2,3	0,2

ANEXO 1

TABELA A.3. Valores da intensidade de dor, por paciente, assinalada na escala visual analógica, de acordo com o tratamento, *no dia subsequente ao da exodontia.*

PACIENTE	betametasona/prilocaína	betametasona/bupivacaína
1	3,0	0
2	3,0	3,5
3	3,0	3,33
4	0	3,5
5	4	4
6	0	0
7	3	3
8	4	4
9	0	3,33
10	0	0
11	3,5	3,5
12	0	3,5
13	3	3,5
14	0	0
15	0	4,0
16	0	4,0
17	4,0	3,5
18	3,0	3,0
19	3,0	5,0
20	0	3,0
21	3,0	3,5
22	0	3,5
23	3,0	4,0
24	3,5	5,0
25	4,6	3,0
26	0	0
27	3,0	3,0
28	3,0	4,5
29	4,0	4,0
30	3,5	0

ANEXO 1

Tabela A.4. Consumo de analgésico (número de comprimidos), por paciente, de acordo com o tratamento, *no dia subsequente ao da exodontia.*

PACIENTE	betametasona/prilocaina	betametasona/bupivacaína
1	2	0
2	2	2
3	1	3
4	0	2
5	2	1
6	0	0
7	1	1
8	1	2
9	0	3
10	0	0
11	2	2
12	0	2
13	1	2
14	0	0
15	0	1
16	0	2
17	2	2
18	2	2
19	1	2
20	0	1
21	1	2
22	0	2
23	2	3
24	2	4
25	3	2
26	0	0
27	1	2
28	1	2
29	1	2
30	2	0
MÉDIA	1,0	1,6

ANEXO 2

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA - UNICAMP CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO - ÁREA DE FARMACOLOGIA

INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO PARA PESQUISA CLÍNICA (RESOLUÇÃO Nº 1/88, DE 13/06/88 - MINISTÉRIO DA SAÚDE)

PACIENTE _____

As informações contidas neste prontuário foram fornecidas pelos professores FERNANDO MENDES DE ALMEIDA e EDUARDO DIAS DE ANDRADE, objetivando formar acordo por escrito mediante o qual o indivíduo, objeto de pesquisa, autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

I - TÍTULO DO TRABALHO EXPERIMENTAL

“Estudo dos efeitos de uma medicação pré-anestésica, associada a um anestésico local no controle da dor decorrente da remoção de terceiros molares mandibulares inclusos”.

II - OBJETIVO

Avaliar os efeitos da betametasona (4 mg) - via oral, em associação com a prilocaína à 3% com felipressina 0,03 UI/mL ou com a bupivacaína a 0,5 % com adrenalina 1: 200.000, na prevenção e controle da dor pós-operatória, decorrente da exodontia de terceiros molares mandibulares inclusos.

III - JUSTIFICATIVA

A eficácia da Betametasona como antiinflamatório, notadamente na cirurgia de terceiros molares inferiores está documentada em dezenas de trabalhos científicos. Da mesma forma, o uso clínico da bupivacaína (anestésico de longa duração) tem sido preconizado neste tipo de intervenção odontológica. Procurar-se-á então, neste trabalho, confirmar a hipótese de que estes medicamentos em associação, proporcionam uma sensação dolorosa pós-operatória menos intensa quando comparada com a mesma betametasona, associada à prilocaína.

IV - PROCEDIMENTOS DO EXPERIMENTO

Serão selecionados pacientes com indicação para remoção de terceiros molares mandibulares inclusos, que não apresentem nenhuma condição de ordem local ou sistêmica que contra-indique o uso dos medicamentos em estudo, ou interfira na avaliação dos parâmetros propostos.

Todos os pacientes receberão medicação analgésica de suporte, sendo que assim estarão protegidos para o controle da dor. A intensidade de dor pós-operatória deverá ser marcada numa escala, em prontuário a ser fornecido imediatamente após cada cirurgia, assim como a hora e o dia em que houve a necessidade de analgésico. Cada anotação representará o consumo de 1 comprimido de 500 mg de Dipirona.

V - DESCONFORTO OU RISCOS ESPERADOS

A possibilidade de efeitos colaterais indesejáveis é remota. Ao contrário, espera-se que o paciente tenha um maior conforto no período pós-operatório, devido às propriedades anestésicas e antiálgicas dos medicamentos empregados.

VI - BENEFÍCIOS DO EXPERIMENTO

Espera-se que este trabalho demonstre que o protocolo proposto proporcione uma alternativa segura no controle da dor pós-operatória, no caso de remoção dos terceiros molares inferiores inclusos, uma vez que já são conhecidos os benefícios de cada uma das drogas estudadas isoladamente (bupivacaína e betametasona).

VII - INFORMAÇÕES

O voluntário tem a garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a presente pesquisa.

Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

VIII - RETIRADA DO CONSENTIMENTO

O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

IX - CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu _____,
certifico que tendo lido as informações acima e suficientemente esclarecido (a) de todos os itens pelos professores FERNANDO MENDES DE ALMEIDA e EDUARDO DIAS DE ANDRADE, estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Assim, eu autorizo a execução do trabalho de pesquisa, exposto acima, em mim.

Piracicaba, _____ de _____ de 199__

Nome: (legível) _____ R.G.: _____

ASSINATURA: _____

Anexo 3

PROTOCOLO DE PESQUISA

NOME: _____ **IDADE:** _____ **SEXO** _____
TELEFONE _____.

LADO OPERADO: DIREITO _____ ESQUERDO _____

TRATAMENTO : CITANEST/CELESTONE _____ NEOCAÍNA/CELESTONE _____

CIRURGIA: 1ª 2ª

ANOTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES

Somente em caso de você sentir dor, e todas as vezes que isto ocorrer, tome 1(um) comprimido de NOVALGINA (500mg).

Anote então, o DIA e o HORÁRIO no qual você tomou o analgésico.

Em seguida, marque na linha horizontal correspondente, a QUANTIDADE DE DOR que você acha que está sentindo, sendo que o 0 (ZERO) significa NENHUMA DOR e o 10 (DEZ) significa DOR INSUPORTÁVEL.

Dia _____ **Horário** _____

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nenhuma dor												dor insuportável
<hr/>												

Dia _____ **Horário** _____

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Nenhuma dor												dor insuportável
<hr/>												

11. SUMMARY

The efficacy of bupivacaine and prilocaine with a preoperatively administered orally single-dose of betamethasone (4mg) in preventing postoperative pain after lower third molar removal were compared in this study. Thirty patients were entitled to this study and bilaterally impacted lower third molars were removed in two sessions. Each patient received one type of local anesthetic in one session and the other in the second. Pain recorded in a visual analogue scale and analgesic consumption were the parameters analysed. The results showed that the combination of bupivacaine plus betamethasone was more effective in preventing postoperative pain when compared with the same betamethasone combined with prilocaine. We conclude that both treatments are effective in pain control, but a better analgesia might be achieved in the first 24 h when betamethasone/ bupivacaine regimen would be used in this kind of surgery.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ABRAHÃO, J.M.B. et al. Estudo clínico dos efeitos da dexametasona e do diazepam, associados à bupivacaína a 0,5%, sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca. **Revta. bras. Odont.**, Rio de Janeiro, **54(1)**:34-8, 1997.
2. AHLSTROM, U; KAHNBERG, K. E. ; ROOS, B. E. Pentazocine and aspirin for pain following oral surgery. **Acta Pharm Toxicol**, Kobenhavn, **35(4)**: 325-336, Oct.1974
3. ALMEIDA, F.M. & ANDRADE, E.D. Estudo clínico comparativo dos efeitos de duas preparações de betametasona, sobre o edema, trismo e dor, decorrentes da remoção de terceiros molares retidos. **Rev. paul. Odontol.**, São Paulo, **14(1)**: 26-33, mar./abr. 1992.
4. ANDRADE, E.D. *et al.* Medicação pré-anestésica e pós-operatória em implantologia: sugestão de um protocolo. **Rev. bras. cirur. Implant.**, Curitiba, **2(3)**:27-38, 1995.
5. ARRUDA, J.V.; RANALI, J.; ANDRADE, E.D. Anestesia intra-oral dos nervos alveolar inferior e lingual. Técnica própria. **Rev. Paul. Odont.**, São Paulo, **7(5)**: 40-9,1985
6. BAHN, S.L. Glucocorticosteroids in dentistry. **J. Am. dent. Ass.**, Chicago, **105(3)**: 476-81, Sept.1982.
7. BAILEY, B.M.W. *et al.* A double-blind comparative study of soluble aspirin and diclofenac dispersible in the control of postextracion pain after removal of impacted third molars. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, **22(4)**: 238-241, Aug. 1993

* De acordo com a NB-66, de 1978, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Abreviatura dos periódicos de conformidade com o "World List of Scientific Periodicals".

8. BARRETO, R.C. *et al.* Influência da dexametasona sobre a hemostasia de pacientes submetidos à cirurgia do complexo buco-maxilo-facial. **Ciência, Cultura e Saúde**, João Pessoa, **14** (1):31-37, 1995.
9. BENNET, C.R. **Anestesia Local e Controle da Dor na Prática Dentária**. 7.ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986.
10. BEIRNE, O.R. & HOLLANDER, B. The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, Saint Louis, **61**:134-38, 1986.
11. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n.1/88, de 13/6/1988. Aprova as normas de pesquisa em saúde. **Diário Oficial**, Brasília, 14 jun 1988. p.10713-8
12. BRUNE, K. & ALPERMAN, U. Non-acidic pyrazoles; inhibition of prostaglandin production, carrageenan oedema and yeast fever. **Agents Actions**, Basel, **13**(4):360-3, June 1983
13. BYSTEDT, H. & NORDENRAM, A. Effect of methylprednisolone on complications after removal of impacted mandibular third molars. **Swed. dent. J.**, Stockholm, **9**(2):65 - 9, 1985.
14. CAMPBELL, W.I.& KENDRICK, R.W. Postoperative dental pain – a comparative study of anti-inflammatory and analgesic agents. **Ulster Med J.**, Belfast, **60**(1):39-43, Apr. 1991.
15. _____; _____; PATTERSON, C. Intravenous diclofenac sodium. Does its administration before operation suppress postoperative pain? **Anaesthesia**, London, **45**(9):763-6, Sept. 1990.
16. CARNUCIO, R. *et al.* Vasocortin-like proteins induced by glucocorticoids in vascular tissue. **Eur. J. Pharmc.**, Amsterdam, **166**(3): 535-9, Aug. 1989.

17. CASHMAN, J. & McANULTY, G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management. **Drugs**, London, **49(1)**: 51-69, 1995.
18. CHAPMAN, P.J. Review: bupivacaine - a long-acting local anesthetic. **Austr. dent. J.**, Saint Leonards, **32(4)**: 288-91, Aug. 1988.
19. CHAPMAN, P.J. & Mc LEOD, A.W.G. A clinical study of bupivacaine for mandibular anesthesia in oral surgery. **Anesth. Prog.**, Hillsboro, **32(2)**: 69-72, Mar./Apr. 1985.
20. CHAPNICK, P.; BAKER, G.; MUNROE, C.O. Bupivacaine anaesthesia in oral surgery. **J. Can. dent. Ass.**, Ottawa, **46(7)**: 441-3, July 1980.
21. CHILTON, N.W. Clinical evaluation of prilocaine hydrochloride 4% solution with and without epinephrine. **J. Am. dent. Ass.**, Chicago, **83(1)**: 149-154, July 1971
22. CLAMAN, H.N. Glucocorticosteroids I: antiinflammatory mechanisms. **Hosp. pract.**, New York, **18(7)**: 123-6, 131-4, July 1983.
23. COOPER, S.A. & BEAVER, W.T. : A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. **Clin Pharm. Therap.**, Saint Louis, **20(2)**: 241-250, Aug. 1976.
24. _____ . *et al.* Evaluation of oxycodone and acetaminophen in the treatment of post-operative dental pain. **Oral Surg.**, Saint Louis, **50(6)**: 496-501, Dec. 1980.
25. COVINO, B.G. Pharmacology of local anaesthetic agents. **Br. J. Anaesth.**, London, **58(7)**: 701-716, July 1986.
26. DAFTARY, S.N.; MEHTA, A.C.; NANAVATI, M. A controled comparison of dypirone and paracetamol in post-episiotomy pain. **Curr. med. res. opin.**, London, **6 (9)**: 614-8, 1980.
27. DANIELSSON, K. *et al.* Long-acting local anesthetics in oral surgery. Clinical evaluation of bupivacaine and lidocaine for mandibular nerve block. **Int. J. oral maxillofac. Surg.**, Copenhagen, **15(2)**: 119-126, Apr. 1986.

28. DEBINSKAKIEC, A.; ZMUDA, A.; KRUPINSKA, I. Inhibition of prostaglandin synthetase by aspirin-like drugs in different microsomal preparations. *Apud*: SAMUELSON, B.; PAOLETTI, R. **Advances in prostaglandins and thromboxane research**, New York, 1:99-103, 1976.
29. DIONNE, R. A & COOPER, S.A.: Evaluation of pre-operative ibuprofen for post-operative pain after removal of impacted third molars. **Oral Surg.**, Saint Louis, **45(6)**:851-856, June 1978
30. _____ *et al.* Suppression of postoperative pain by the combination of a nonsteroidal antiinflammatory drug, flurbiprofen, and a long-acting local anesthetic, etidocaine. **J. Am. dent. Ass.**, Chicago, **108(4)**:596-601, Apr. 1984.
31. Di ROSA, M. Mechanisms of anti-inflammatory actions of glucocorticoids. *In*: **DISCOVERIES in Pharmacology**. Amsterdam, Elsevier, 1984. v.2
32. _____ *et al.* Multiple control of inflammatory by glucocorticoids. **Agents Actions**, Basel, **17(3/4)**:284-9, Jan. 1985.
33. EPSTEIN, S. Clinical study of prilocaine with vaying concentrations of epinephrine. **J. Am. dent. Ass.**, Chicago, **78(1)**: 85-90, Jan. 1969.
34. FEINMANN, C.O.M. *et al.* Physiological factors influencing post-operative pain and analgesic consumption. **Br. J. oral maxillofac Surg.**, Edinburgh, **25**:285-92, Aug. 1987.
35. FERREIRA, S.H. & LORENZETTI, B.B. Prostaglandin hyperalgesia, a metabolic process. **Prostaglandins**, London, **23**:789-92, 1981.
36. _____. A classification of pheripheral analgesics based upon their mode of action. *In*: SANDLER, M. & COLLINS, G.M. **Migraine: spectrum of ideas.**, Oxford, University Press, 1990. p.59-72
37. GILES, A. D. Analgesia following dental surgery: a comparison of ibuprofen and Distalgesic. **Br. j. oral Surg.**, Edinburgh, **19(2)**:105-111, June 1981.

38. GRAFFENRIED, B. Von. *et al.* Assesment of analgesics in dental surgery outpatients. **Eur. j. clin. pharmacol.**, Berlin, **18**(6): 479-482, Nov. 1980.
39. GREEN, A. E. A clinical trial of pentazocine and aspirin following minor oral surgery. **Br. dent. J.**, London, **141**(8): 247-250, Oct. 1976.
40. GREENFIELD, W. & CARUSO, W.A. Sistemic use of steroids following office oral surgery. **N.Y. St. dent. J.**, Albany, **42**(8):482-5, Oct. 1976.
41. GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 8.ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1994.
42. HENRIKSON, P.A. *et al.* Analgesic efficacy and safety of fenbufen following sugical removal of a lower wisdom tooth: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. **J. int. med. res**, Northampton, **7**(2): 107-116., 1979.
43. HEPSON, H.U. *et al.* Double-blind crossover study of the effect of acetylsalicylic acid on bleeding and pos-operative course after bilateral oral surgery. **Eur. j. clin. pharmacol.**, Berlin, **10**:217-25, 1976.
44. HOLLAND, C.S. The influence of methylprednisolone on post-operative swelling following oral surgery. **Br. j. oral maxillofac surg.**, Edinburgh, **25**(4):293-9, Aug. 1987.
45. HOOLEY, J.R. & FRANCIS, F.H. Betamethasone in traumatic oral surgery. **J. oral Surg.**, Chicago, **27**(6): 398-403, June 1969.
46. _____ & HOHL, T.H. Use of steroids in the prevention of some complications after traumatic oral surgery. **J.oral Surg.**, Chicago, **32**(11): 864-6, Nov. 1974.
47. HUFFMAN, G.G. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars. **J.oral Surg.**, Chicago, **35**(3):198-9, Mar. 1977.

48. HYRKÄS, T. *et al.* Effective postoperative pain prevention through administration of bupivacaine and diclofenac. **Anesth Prog**, Hillsboro, **41**(1): 6-10, 1994.
49. HOUSHOLDER, G.T. Intolerance to aspirin and the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **J. oral maxillofac. Surg.**, Orlando, **43**:333-7, 1985.
50. HUSKISSON, E.C., Measurement of pain. **J. rheumatol.**, Toronto, **9**(5):768-69, Sept./Oct. 1983.
51. IRVINE, G. H., LUTTERLOCH, M. J. ; BOWERMAN, J. E. Comparison of diflunisal and paracetamol in the management of pain following wisdom tooth removal. **Br. dent. J.**, London, **152**(1): 18-20, Jan. 1982.
52. JOHNSON, L.K. *et al.* Glucocorticoid action: a mechanism involving nuclear and non-nuclear pathway. **Br. J. Derm.**, Oxford, **107**: 6-23, Nov. 1982. [Supplement, 23]
53. JUNQUEIRA, S.M.D.R. **Influência da betametasona, empregada na forma de preparações farmacêuticas distintas, sobre alguns valores de auto-hemostasia, em ratos.** Piracicaba, 1992, 64p. [Tese (doutorado) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp].
54. KOERNER, K.R., Steroids in third molar surgery: A review. **Gen. Dent.**, Chicago, **35**(6):459-463, Nov/Dec. 1987.
55. KUJUBU, D.A.& HERSCHMANN, H.R. , Dexamethasone inhibits mitogen induction of the TIS10 prostaglandin synthase/ciclooxigenase gene. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, **267**(12): 7991-4, Apr. 1992.
56. LASKIN, J.L.; WALLACE, W.R.; DeLEO, B. Use of bupivacaine hydrochloride in oral surgery - a clinical study. **Jour.oral.Surg.**, Chigago, **35**: 25-9, 1977.
57. LOKKEN, P. *et al.* Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation. **Eur. J. Clin. Pharmac.**, Amsterdam, **8**:(3/4):209-16, Apr. 1975.

58. LORENZETTI, B.B. & FERREIRA, S.H. Mode of analgesic action of dypirone: direct antagonism of inflammatory hiperalgesia. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, **114**(3): 375-81, Aug. 1985.
59. MALAMED, S.F. **Manual de anestesia local**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993.
60. MAILLARD, P. Intérêt de la connaissance des prostaglandines, pour l'odontostomatologie, leur rôle dans l'hémostase primaire et dans l'inflammation. **Actual. odontostomat.**, Paris, **145**:95-120, Mar. 1984.
61. MASFERRER, J.L. *et al.* Select regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. **J. clin. Inv.**, New York, **86**(4):1375-79, Oct. 1990.
62. MESSER, E.J. & KELLER, J.J. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. **Oral Surg.**, Saint Louis, **40**(5): 594-8, Nov. 1975.
63. MILAN, S.B. & GIOVANITTI, J.A. Local anesthetics in dental practice. **Dent. Clin. N. Am.**, Philadelphia, **28**(3): 493-508, July 1984.
64. MITCHELL, D.A. ; WARD-BOOTH, P.; SEYMOUR, R.A. A comparative study of the efficacy of aspirin and an ibuprofen/codeine combination in patients treated pre-operatively with methylprednisolone acetate. **Br. dent. J.**, London, **159**(3):78-81, Aug. 1985.
65. MONTGOMERY, M.T. *et al.* The use of glucocorticoids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. **J. oral maxillofac. Surg.**, Orlando, **48**(2):179-187, Feb. 1990.
66. MUKHERJEE, S. & SOOD, S. A controlled evaluation of orally administered aspirin, dypirone and placebo in patients with post-operative pain. **Curr. med. res. opin.**, London, **6**(9): 619-23, 1980.

67. NATHANSON, N.R. & SEIFERT, D.M. Betamethasone in dentistry. **Oral Surg.**, Saint Louis, **18**(6): 715-24, 1964
68. NEUPERT, E. A. *et al.* Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. **J. oral maxillofac. Surg.**, Orlando, **50**(11):1177-82, Nov. 1992.
69. O'BANION, M.K. *et al.* A serum and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase related protein. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, **266**(34): 23261-7, Dec. 1991.
70. OIKARINEN, K. Postoperative pain after mandibular third molar surgery. **Acta odont scand.**, Oslo, **49**(1):7-13, Feb. 1991.
71. OLIVEIRA, I.R. Corticosteróides: Farmacologia e Uso Clínico. **Folha med.**, Rio de Janeiro, **86**(3): 129-38, 1983.
72. OLSTAD, A.O. & SKJELBRED, P. Comparison of the analgesic effect of a corticosteroid and paracetamol in patients with pain after oral surgery. **Br J. clin. Pharmac.**, London, **22**(4):437-42, Oct. 1986.
73. PEDERSEN, A. Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery. **Int. J. oral Surg.**, Copenhagen, **14**(3):235-40, June 1985.
74. PETERSEN, J. K. Anti-inflammatory and analgesic efficacy of diflunisal and codeine after removal of impacted lower third molars. **Int. J. oral Surg.**, Copenhagen, **4**(6): 267-276, Dec. 1975.
75. _____ *et al.* A comparison of four commonly used local analgesics. **Int. J. Oral Surg**, Copenhagen, **6**: 51-9, 1977.
76. PRICCO, D.F. An evaluation of bupivacaine for regional nerve block in oral surgery. **J. oral Surg.**, Chicago, **35**(2):126-29, Feb. 1977.

77. RANALI, J.; ANDRADE, E.D.; VOLPATO, M.C. Profilaxia, tratamento e controle do paciente com doença sistêmica, In: TODESCAN, F.F. & BOTTINO, M.A, **Atualização na Clínica Odontológica - a prática da clínica geral**, São Paulo, Artes Médicas, 1996, p.766-89.
78. RONDEAU, P. L.; YEUNG, E. ; NELSON, P. Dental surgery pain analgesic. **J. can. dent. Ass.**, Ottawa, **46(7)**:433-439, July 1980.
79. ROSENQUIST, J.B.; ROSENQUIST, K.I.; LEE, M.K.P. Comparison between lidocaine and bupivacaine as local anesthetics with diflunisal for postoperative pain control after lower third molar surgery. **Anesth.Prog.**, Hillsboro, **35(1)**:1-4, Jan/ Feb. 1988.
80. ROSS, R. The fibroblast and wound repair. **Biol. Rev. Camb. Philos Soc.**, London, **43(1)**: 51-96, Feb. 1968.
81. ROWE, N. M., CUDMORE, C. L. ; TURNER, J. L. Control of pain by mefenamic acid following removal of impacted molars. **Oral Surg.**, Saint Louis, **51(6)**:575-580, June 1981.
82. SCHLEIMER, R.P. An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. **Eur. j. clin.Pharmac.**, Berlin, **45**: S3-S7, 1993. [Supplement, 1]
83. SEYMOUR, R. A. & RAWLINS, M. D. Pharmacokinetics of parenteral paracetamol and its analgesic effects in post-operative dental pain. **Eur. j. clin Pharmac.**, Berlin, **20(3)**:215-218, 1981.
84. _____ & RAWLINS, M. D. The efficacy and pharmacokinetics of aspirin in post-operative dental pain. **Br. J. clin Pharmac.** , London, **13(6)**: 807-810, June 1982.
85. _____ & WALTON, J.G. Pain control after third molar surgery. **Int. J. oral Surg**, Copenhagen, **13(6)**: 457-485, Dec. 1984.

86. _____; BLAIR, G.S.; WYATT, F.A.R. Postoperative dental pain and analgesic efficacy - Part I. **Br. J. oral surg**, Edinburgh, **21**(4): 290-7, Dec. 1983.
87. _____; RAWLINS, M. D.; ROWELL, F. J.: Dihydrocodeine induced hyperalgesia in pos-operative dental pain. **Lancet**, London, **1**: 1425-1426, 1982.
88. SILVA, P. **Farmacologia**. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1994. p. 406-16.
89. SILVEIRA, J.O.L. & WAGNER, J.E. A dexametasona no controle do edema pós-operatório. **RBM Rev. Bras. Med.**, São Paulo, **45**(9):365-8, Set. 1988.
90. SIROIS, J. & RICHARDS, J.S. Purification and characterization of a novel, distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat preovulatory follicles. **J. biol. Chem.**, Baltimore, **267**(9):6382-88, Mar. 1992.
91. SISK, A.L. & BONNINGTON, G.J. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. **Oral Surg.**, Saint Louis, **60**(2): 137-45, Aug. 1985.
92. SKEJELBRED, P. & LOKKEN, P. Paracetamol versus placebo: effects on post-operative course. **Eur. j. clin. pharmacol.**, Berlin, **15**(1): 27-23, Feb. 1979.
93. _____ & _____. Reduction of pain and swelling by a corticosteroid injected 3 hours after surgery. **Eur. j. clin. Pharmacol.**, Berlin, **23**(2): 141-6, 1982.
94. _____; ALBUM, B.; LOKKEN, P. Acetylsalicylic acid versus paracetamol: effect on post-operative course. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, **12**(4):257-264, Dec 1977.
95. SOUZA, P.M. **Efeitos da betametasona sobre a glicemia de ratos normais e diabéticos-aloxânicos**. Piracicaba, 1992, 54p. [Tese (mestrado) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp].

96. SOUZA, J.A. & VIEIRA, H.S. Anestesia condutiva de longa duração em cirurgia buco-maxilo. **Revta.bras.Odont.**, Rio de Janeiro, **41(5)**:5-9, 1984.
97. STOLF FILHO, N. & RANALI, J. Avaliação comparativa da bupivacaína e lidocaína em anestésias de pacientes submetidos a cirurgias de 3^{as} molares inferiores inclusos. **Revta Ass. paul. Cirurg. Dent.**, São Paulo, **44(3)**: 145-8, mai/jun. 1990.
98. SVEEN, K. & GILHUUS-MOE, O. Paracetamol/codeine in relieving pain following removal of impacted lower third molars. **Int. J. oral Surg.**, Copenhagen, **4(6)**:258-266, Dec. 1975.
99. SZMYD, L.; SHANNON, I.L.; MOHNAC, A. Control of post-operative sequelae in impacted third molar surgery. **Anesth. Prog.**, Hillsboro, **26(1)**: 20-3, 1979.
100. TEPLITSKY, P.E.; HABLICHEK, C.A.; KUSHNERIUK, J.S. A comparison of bupivacaine to lidocaine with respect to duration in the maxilla and mandible. **J.Can. dent. Ass.**, Ottawa, **53(6)**: 475-8, June 1987.
101. TRIEGER, N. & GILLEN, G.H. Bupivacaine anesthesia and post-operative analgesia in oral surgery **Anesth. Prog.**, Hillsboro, **26(1)**: 20-3, 1979.
102. VAN DER ZWAN, J. *et al.* The lower third molar and antiphlogistics. **Int. J. oral Surg.**, Copenhagen, **11(6)**: 340-50, Dec. 1982.
103. VANE, J.R. & BOTTING, R.M. The mode of action of antiinflammatory drugs. **Postgrad. med. J.**, Oxford, **66**: 512-17, 1990. [Supplement, 4]
104. _____ & _____. New insights into the mode of action of antiinflammatory drugs. **Inflamm. res.**, Basel, **44(1)**:1-10, Jan. 1995.
105. VOLPATO, M.C. & ANDRADE, E.D. Efeitos de duas formas farmacêuticas de betametasona sobre o processo de reparação alveolar dental. Estudo histológico em ratos. **Folha med.**, Rio de Janeiro, **105(4)**: 205-9, 1992.

106. VOLZ, M. & KELLNER, H.M. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyron). **Br. J. clin. Pharmac.**, London, **10**:2995, 1980.
107. VON TOMEK, S. Neue betrachtungen über angriffs-und wikungsweise der pyrazolonpräparate. **Arzneim-Forsch.**, Aulendorf, **5**:53-60, 1955.
108. WILLIANSON, L.W.; LORSON, E.L.; OSBON, D.B. Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression after short-term dexamethasone therapy for oral surgical procedures. **J. oral Surg.**, Chicago, **38**(1):20-8, Jan. 1980.
109. WINTER, L. *et al.* Analgesic activity of ibuprofen in post-operative oral surgical pain. **Oral surg.**, Saint Louis, **45**(2):159-166, Feb. 1978.
110. XIE, W. *et al.* Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by RNA splicing. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, Washington, **88**(7):2692-96, Apr. 1991.
111. YAGIELA, J.A. Local anesthetics. **Anesth. Prog.**, Hillsboro, **38**(4/5):128-41, July/Oct. 1991.