

MÁRCIO DE MORAES

CIRURGIÃO DENTISTA

**ESTUDO COMPARATIVO SOBRE A EFICÁCIA DE DUAS
DROGAS DE AÇÃO ANALGÉSICA (IBUPROFENO E
TRAMADOL) APÓS EXTRAÇÃO DE TERCEIROS
MOLARES INFERIORES INCLUSOS.**

*Até exemplar
foi devidamente corrigido,
conforme resolução CCEG/086/83
fl. 21 de julho de 1997
Amélia Thomaz*

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de
Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas,
para obtenção do grau de Mestre em Clínica
Odontológica, Área de Concentração em Cirurgia Buco
Maxilo Facial

PIRACICABA

1997

MÁRCIO DE MORAES

CIRURGIÃO DENTISTA

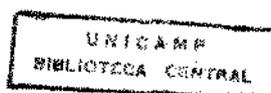
**ESTUDO COMPARATIVO SOBRE A EFICÁCIA DE DUAS
DROGAS DE AÇÃO ANALGÉSICA (IBUPROFENO E
TRAMADOL) APÓS EXTRAÇÃO DE TERCEIROS
MOLARES INFERIORES INCLUSOS.**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do grau de Mestre em Clínica Odontológica, Área de Concentração em Cirurgia Buco Maxilo Facial

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Célio Marjano

PIRACICABA

1997



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	71 Unicampe
M. 791	
V.	
TOMBO B7	31299
PROC.	281197
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	12/02/97
N.º CPD	

CM-0005663-5

Bibrial 115995

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

M791m Moraes, Márcio de.
 Estudo comparativo sobre a eficácia de duas drogas de ação analgésica (ibuprofeno e tramadol) após extração de terceiros molares inferiores inclusos / Márcio de Moraes. - Piracicaba : [s.n.], 1997.
 152f. : il.
 Orientador : Ronaldo Célio Mariano.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
 I. Molares. 2. Dor. 3. Edema. 4. Trismus I. Mariano, Ronaldo Célio. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

19.CDD - 617.66
 - 615.783

Índices para o Catálogo Sistemático

1. Extração dentária	617.66
2. Analgésicos	615.783



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Mestrado**, em sessão pública realizada em 04/07/97, considerou o candidato aprovado.

1. Ronaldo Célio Mariano 

2. Luís Augusto Passeri 

3. Eduardo Dias de Andrade 

Neste momento, em que é chegado o final deste trabalho, sinto a necessidade de, não só, agradecer, mas dizer a estas pessoas o quanto são importantes em minha vida e me desculpar por muitos momentos de *ausência*:

À *Luciana*, esposa e amiga obrigado pelo equilíbrio, amor e dedicação com que conduz nossas vidas,

Victor e Caio, espero que um dia vocês entendam que, se permaneço distante agora, é por vocês, e porque amo vocês,

Aos professores *Ronaldo Célio Mariano e Luis Augusto Passeri*, exemplos profissionais,

Aos meus pais, *Nélson e Cecília*, pelo exemplo de dignidade e honestidade; obrigado pelo exemplo de vida,

Ao meu sogro, *Dr. Joaquim*, exemplo profissional, incentivador de vários momentos,

À minha sogra, *Regina*, obrigado pela constante atenção e preocupação com nossa família,

À *Roseli*, obrigado por cuidar tão bem de nossas riquezas (Victor e Caio),

AGRADECIMENTOS

Ao *Prof. Dr. Ronaldo Célio Mariano*, por me atribuir toda a atenção nos momentos que mais necessitei para confecção deste trabalho e principalmente pela amizade dispensada.

Ao *Prof. Dr. Luis Augusto Passeri*, pela formação, amizade e confiança depositada em mim.

Ao *Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade*, pelas orientações e sugestões prestadas em muitas ocasiões.

Ao *Prof. Dr. José Ricardo de Albergaria Barbosa* por toda valiosa atenção dispensada na correção deste trabalho.

Aos amigos *Prof. Renato Mazzonetto e Prof. Roger William Fernandes Moreira* pelo convívio harmonioso e companheirismo. Tenho certeza que juntos nós “cresceremos” muito.

Ao *Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida*, que em momentos difíceis de minha vida, me orientou e não permitiu que tomasse caminhos tortuosos.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp, na pessoa do *Prof. José Ranali*, obrigado por compreender a possível demora para a finalização deste trabalho.

À *Sueli e Alda*, funcionárias do centro cirúrgico da Área de Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, por toda dedicação, responsabilidade e atenção com que auxiliam em nossas cirurgias. Grande parte deste trabalho também é de vocês.

Aos amigos da pós-graduação *Roger, Maria Cândida, Carlitos e José Flávio* por todo estes anos de convívio. Tenho certeza que estes momentos jamais serão esquecidos.

Ao amigo *Rubens William*, aluno de especialização em Cirurgia Buco Maxilo Facial, pelo auxílio na grande maioria das cirurgias durante a fase experimental deste trabalho

Aos novos amigos e alunos da pós-graduação *Eider, Laureano, Dinho, Alexandre, Edmur, Marcelo, Luís e Robson*. Apesar do pouco tempo de convívio já é possível observar as qualidades pessoais e profissionais de cada um. Obrigado pelo auxílio nas cirurgias.

À *DEUS* por ter permitido o meu convívio com todos vocês,

obrigado.

SUMÁRIO

	P.
LISTAS (TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS)	1
RESUMO	8
1.INTRODUÇÃO	11
2.REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1.ETIOPATOGENIA DAS INCLUSÕES DENTAIS	18
2.1.1.RISCOS E BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO DOS DENTES INCLUSOS	19
2.2.O CONTROLE MEDICAMENTOSO PÓS-OPERATÓRIO	28
2.2.1. OS ANALGÉSICOS OPIÓIDES	30
2.2.1.1. O CLORIDRATO DE TRAMADOL	32
2.2.2. OS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES	36
2.2.2.1. O MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES	38
2.2.2.1.1. O TRAUMA TECIDUAL E A CASCATA DO ÁCIDO ARACDÔNICO	38
2.2.2.1.2. INIBIÇÃO DA SÍNTESE DAS PROSTAGLANDINAS	40
2.2.2.1.3. MECANISMO ANTINOCICEPTIVO CENTRAL	
DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES	42
2.2.2.2. EFEITO DOSE-RESPOSTA DOS ANTIINFLAMATÓRIOS	
NÃO ESTERÓIDES	43
2.2.2.3. EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIINFLAMATÓRIOS	
NÃO ESTERÓIDES	44
2.2.2.3.1 EFEITOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS	46
2.2.2.3.2 EFEITOS ADVERSOS RENAIIS	48
2.2.2.4. O IBUPROFENO	48
3. PROPOSIÇÃO	64
4. MATERIAL E MÉTODOS	66
4.1.SELEÇÃO DOS PACIENTES	67
4.2.DETERMINAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS	67
4.3.PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	68
4.4.MÉTODOS DE ANÁLISE DE DOR EDEMA E LIMITAÇÃO DE ABERTURA	
BUCAL	69
4.4.1.ANÁLISE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA	70
4.4.1.1.ESCALA ANALÓGICA VISUAL	70
4.4.1.2.CONSUMO DE ANALGÉSICOS	70
4.4.2.ANÁLISE DO EDEMA	70
4.4.2.1.MENSURAÇÃO COM ARCO FACIAL	71
4.4.2.2.MENSURAÇÃO ATRAVÉS DE PONTOS DE REFERÊNCIA FACIAL	73
4.4.3.ANÁLISE DA VARIAÇÃO DA ABERTURA BUCAL	73
4.5.ANÁLISE ESTATÍSTICA	76
5. RESULTADOS	77

6. DISCUSSÃO	95
7. CONCLUSÕES	106
APÊNDICES	108
SUMMARY	130
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133

LISTAS

LISTAS DE TABELAS

Tabela I - Efeitos adversos das drogas antiinflamatórias não esteróides (AINES).

Tabela II - Comparação da toxicidade aguda dos antiinflamatórios não esteróides (AINES).

Tabela III - "Ranking" das drogas de acordo com o total de mortes e complicações que podem causar.

Tabela IV - Escala visual analógica.

Tabela V - Consumo de analgésicos

Tabela VI - Quantificação da dor pela escala visual analógica no primeiro e segundo dias de pós-operatório.

Tabela VII - Valores de Z, em relação a dor.

Tabela VIII - Coeficiente de correlação Sperman, em relação a dor.

Tabela IX - Número de comprimidos utilizados pelos pacientes.

Tabela X - Coeficiente de correlação de Sperman entre a quantidade de dor e o número de comprimidos consumidos.

Tabela XI - Mensuração médias das medidas faciais, arco facial e distância interincisal em todos os tempos.

Tabela XII - Teste de Tukey para as médias da medida ângulo mandibular-tragos.

Tabela XIII - Teste de Tukey para as médias da medida ângulo mandibular-canto do olho.

Tabela XIV - Teste de Tukey para as médias da medida ângulo mandibular-asa do nariz.

Tabela XV - Teste de Tukey para as médias da medida ângulo mandibular-canto da boca.

Tabela XVI - Teste de Tukey para as médias da medida ângulo mandibular-mento.

Tabela XVII - Teste de Tukey para as médias da medida da distância interincisal.

Tabela XVIII - Teste de Tukey para as médias das medidas do arco facial.

Tabela XIX - Análise de variância das médias da medida ângulo mandibular-tragos.

Tabela XX - Análise de variância das médias da medida ângulo mandibular-canto do olho.

Tabela XXI - Análise de variância das médias da medida ângulo mandibular-asa do nariz.

Tabela XXII - Análise de variância das médias da medida ângulo mandibular-canto da boca.

Tabela XXIII - Análise de variância das médias da medida ângulo mandibular-mento.

Tabela XXIV - Análise de variância das médias da distância interincisal.

Tabela XXV - Análise de variância das médias da medida do arco facial.

Tabela XXVI - Mensuração dos tempos de latência e anestesia.

Tabela XXVII - Reações adversas relatadas com o uso de tramadol

Tabela XXVIII - Reações adversas relatadas com o uso de ibuprofeno

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICO

Figura 1 - Caminho da biossíntese da endoperoxidação

Figura 2 - Arco facial adaptado para mensurações do edema

Figura 3 - Desenho esquemático dos pontos de referência da face para mensuração do edema.

Figura 4 - Mensuração da limitação da abertura bucal através de paquímetro.

Gráfico 1 - Quantificação da dor pela escala analógica visual.

LISTA DE ABREVIATURAS

% = porcentagem

A.A.S. = ácido acetilsalicílico

A/C = ácido acetilsalicílico + codeína

AINES = Antiinflamatório não esteróide

C = codeína

COX - 1 = enzima cicloxigenase 1

COX - 2 = enzima cicloxigenase 2

DL = dose letal

E.V. = endovenoso

ETE = eicosatetraenóico

ex = exemplo

HPETES = ácido hidróxido

Ibu 1 = primeiro dia de mensuração com o uso de ibuprofeno

Ibu 2 = segundo dia de mensuração com o uso de ibuprofeno

Kg = kilograma

LTA -D = leucotrienos

mg = miligramas

mL = mililitros

mm = milímetros

n = número de pacientes

na = dados não avaliados

S/A = Sociedade Anônima

T = tramadol

Tra 1 = primeiro dia de mensuração com o uso de tramadol

Tra 2 = segundo dia de mensuração com o uso de tramadol

UG = dose que produz ulcerações gástricas

Unicamp = Universidade Estadual de Campinas

VAS = escala visual analógica

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi comparar, clinicamente, a eficácia de duas substâncias de ação analgésica (ibuprofeno e tramadol), administradas em dose única pré-operatória, no controle da dor, edema e limitação da abertura bucal, após extração de terceiros molares inferiores inclusos. Foram selecionados 16 pacientes adultos da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp- que necessitavam de exodontia de terceiros molares inferiores bilaterais inclusos em posições similares. As drogas foram administradas, na primeira e segunda cirurgia, aleatoriamente. O edema foi avaliado através de um arco facial modificado e pela variação de pontos de referências faciais; a limitação da abertura bucal através da variação da distância interincisal; a dor através de uma escala analógica visual e consumo de analgésicos. Todas estas mensurações foram registradas nos períodos de 24 e 48 horas pós-operatórios. Os efeitos adversos foram anotados pelos pacientes.

Os resultados demonstraram que, em apenas duas das cinco medidas da variação dos pontos faciais, os pacientes tratados com tramadol apresentaram edema mais pronunciado. Na avaliação com o arco facial, os pacientes tratados com tramadol apresentaram edema mais pronunciado. Com relação ao trismo e a dor, as diferenças entre as drogas não foram significativas, porém quando os pacientes utilizaram tramadol, apresentaram mais reações adversas.

Diante destes resultados, concluiu-se que a administração de 100 mg de tramadol e 600 mg de ibuprofeno, não trouxe diferença

quanto a limitação da abertura bucal e a dor. Já quanto ao edema, o ibuprofeno trouxe resultados melhores. Além disto, a administração de tramadol provocou mais efeitos adversos.

1. INTRODUÇÃO

Existe uma grande variedade de drogas que podem apresentar atividade analgésica, antiinflamatória, ou ainda, antitérmica. Não é incomum encontrar substâncias com mais de um efeito farmacológico, podendo por exemplo, combater a dor, a febre e a inflamação (PERKHOUSE, 1975; WALTON & ROOD, 1990). A finalidade da sensação dolorosa é protetora. Hoje, a dor é aceita como uma advertência para o paciente e, para o clínico, guia de diagnóstico. Parece que indivíduos saudáveis percebem a dor da mesma forma, frente a um determinado estímulo doloroso, mas reagem de maneira diferente. Esta reação depende de uma série de fatores: instabilidade emocional, fadiga, idade, sexo, medo, apreensão e experiências passadas (TORTAMANO, 1995).

A fisiopatologia da inflamação constitui uma resposta de defesa do organismo contra diferentes tipos de agressões físicas, químicas ou biológicas. O processo inflamatório é útil e necessário para o organismo. Portanto, o objetivo de se controlar o fenômeno inflamatório é diminuir ou evitar a dor, evitar o edema de grande extensão, facilitar a cicatrização permitindo melhor nutrição sanguínea aos tecidos, evitar grande quantidade de exsudato e permitir que o paciente retorne rapidamente a sua vida familiar, profissional e social (TORTAMANO, 1995).

Uma resposta inflamatória adequada surge como sendo um estímulo rápido e não específico para fibroplastia e como consequência, um controle adequado, porém nunca inibitório da

inflamação, resulta numa melhor evolução do processo tecidual de cura (ROSS & WHITE, 1958).

Da mesma maneira, VANE & FERREIRA (1979) conceituaram a resposta inflamatória como sendo protetora em grande parte. Entretanto, ressaltaram que alguns mecanismos considerados protetores neste processo, como por exemplo a fagocitose e a liberação de enzimas proteolíticas e radicais livres oxigenados pelos neutrófilos, de acordo com a intensidade, podem ser transformados em fenômenos destrutivos, aumentando ainda mais a lesão tecidual. O caráter protetor ou destrutivo de um processo inflamatório está relacionado com a severidade da resposta inflamatória frente a um trauma.

Sabe-se que a cirurgia para extração de terceiro molar incluso causa um processo inflamatório mais severo que a extração de dentes erupcionados. Assim, a dor pós-operatória torna-se de moderada a severa (LYSELL & ANZÈN, 1992), o que faz com que mais de 90% dos pacientes necessitem de analgesia pós-operatória (DIONNE & COOPER, 1978; SEYMOUR et al., 1983).

Além da dor, o edema e a redução da abertura bucal, relacionados ao processo inflamatório, são condições comumente observadas (VAN GOOL et al., 1977; MAcGREGOR, 1985). Enquanto o pós-operatório tem um "pico" de dor durante as primeiras doze

horas, o edema e o trismo podem desenvolver-se em até 3 a 5 dias após a cirurgia (VAN GOOL et al., 1977).

As sequelas agudas pós-operatórias são manifestações verdadeiras de traumas aos tecidos. Estratégias para controlar os sintomas, resultantes do trauma, são tentativas de interferir com o processo inflamatório e limitar a sua intensidade, diminuindo a duração dos sinais clínicos da inflamação: dor, edema, hipertemia local, eritema e diminuição da função. As estratégias farmacológicas para minimizar a manifestação clínica do trauma cirúrgico são dirigidas para bloquear a formação ou o efeito de mediadores bioquímicos putativos da inflamação que incluem quinina, prostaglandina, histamina e serotonina (FERREIRA, 1972; WILLIAMS, 1979).

O modelo de análise de dor pós-operatória (através da exodontia de terceiros molares inclusos), como descrito por COOPER & BEAVER (1976) é reconhecido como eficaz para a avaliação de agentes analgésicos e para detectar diferenças entre os agentes terapêuticos utilizados (COOPER, 1983; COOPER et al., 1989)

Na literatura, o controle da dor após exodontia de terceiros molares, foi revista por SEYMOUR & WALTON em 1984. Eles concluíram, após utilizarem 100mg de aspirina, 400mg de ibuprofeno, 500mg de diflunisal e 100mg de zomepiraque, que estes agentes são adequados para analgesia neste tipo de cirurgia. Todas estas substâncias são inibidoras da síntese de prostaglandinas e , no grupo

de pacientes em que o uso destas drogas são contra-indicadas, o paracetamol combinado à codeína é efetivo no controle da dor. No entanto, devemos evitar, sempre que possível, associações medicamentosas, pois esta prática pode provocar mais efeitos adversos que benéficos (PERKHOUSE, 1975; WALTON & ROOD, 1990).

O ibuprofeno é um derivado do ácido propiônico com propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas (SEYMOUR & WALTON, 1984). Por mais de 10 anos tem sido usado no tratamento de reumatismo por sua ação antiinflamatória não esteróide e periférica (DWYER & JONES, 1982). Tem sido mostrado, ainda, sua ação analgésica no tratamento das dores em traumas de tecidos moles, dismenorréia (CARSON & BOLOGNESE, 1978), e pós-operatório de cirurgia bucal (COOPER et al., 1977). Estudos realizados com dores após extração dental, sugerem que o início da dor pode ser postergado com a administração de ibuprofeno pré-operatório (DIONNE & COOPER, 1978).

Vários antiinflamatórios não-esteróides (AINES) têm sido desenvolvidos e são relativamente seletivos para inibição de enzima cicloxigenase. A demonstração de que esta classe de droga inibe a síntese de prostaglandinas tem guiado a hipótese de que os AINES mostram atividade analgésica e atividade para supressão de inflamação prostaglandina dependente (WILLIAMS, 1979). Estudos têm mostrado que a administração de ibuprofeno e flurbiprofeno, no

pré-operatório, suprimem o início e diminuem a intensidade da dor pós-operatória quando comparados com drogas sem atividade antiinflamatória (ex. acetaminofem mais opióides) (DIONNE et al., 1983). Estes resultados sugerem que os efeitos farmacológicos dos AINES, em cirurgia bucal, inibem a inflamação. Os AINES têm um mecanismo de ação mais seletivo, que os glicocorticóides e um perfil, quanto aos efeitos adversos, mais favorável (FLOWER et al., 1985), sugerindo que os AINES podem inibir a inflamação sem os riscos da administração de corticóides.

Desta maneira, e após a observação das várias publicações na literatura que avaliam diversas substâncias analgésicas, julgamos oportuno o estudo comparativo sobre analgésicos com ações farmacológicas diferentes: uma inibidora da síntese de prostaglandinas (ibuprofeno) e outra com ação no sistema nervoso central (tramadol). Nossa intenção foi estabelecer sua efetividade quanto à redução da dor, edema, trismo e possíveis efeitos adversos.

2.REVISÃO DA LITERATURA

2.1.- Etiopatogenia das inclusões dentais

Autores como ARCHER (1967) referem-se a redução gradual do tamanho dos maxilares como fator causador das inclusões dentais. Assim, a falta de estímulo funcional para o desenvolvimento dos maxilares, decorrente de hábitos alimentares constituídos de alimentos cozidos, cremosos ou pastosos, é apontado como um dos principais fatores para o menor desenvolvimento dessas estruturas. Portanto, um grande número de pessoas vem apresentando dentes inclusos. Entretanto, não se deve entender as inclusões dentárias como simples sequela evolutiva da espécie. Vários fatores locais, fisiológicos e patológicos, proporcionam dificuldades para o processo eruptivo dental. Desta forma, através da identificação e reconhecimento das causas das inclusões dentárias, pode-se estabelecer condutas terapêuticas que visem devolver a harmonia estética e funcional dos arcos dentários.

Teoricamente é possível para qualquer dente adquirir uma forma eruptiva inadequada e tornar-se incluso dentro do processo alveolar ou em locais anatômicos heterotópicos, tais como fossa nasal, maxila, ramo mandibular ou borda inferior da mandíbula (ALLING & CATONE, 1993). Os dentes não envolvidos concomitantemente com patologias podem tornar-se inclusos por várias razões. Mais freqüentemente, a inclusão dos terceiros molares é causada por desenvolvimento insuficiente do esqueleto maxilofacial ou baixa correlação entre o desenvolvimento ósseo maxilofacial e maturação do terceiro molar

direcionada para a falta de espaço entre o segundo molar e ramo mandibular (CORRUCCINI, 1989; SATO et al., 1990). Os dentes inclusos também podem resultar de impedimentos biomecânicos, secundários aos traumas maxilofaciais ou dentoalveolares durante a infância, cirurgia reconstrutiva do esqueleto facial, mal posicionamento de dentes adjacentes, espessamento excessivo do tecido ósseo ou mucoso. Uma infinidade de desordens sistêmicas pré e pós-natal, doenças e síndromes também podem causar as inclusões dentais. Além disso, pode-se citar a presença de cistos e tumores alojados no interior do tecido ósseo, na direção da erupção do dente (ALLING & CATONE, 1993).

2.1.1 - Riscos e benefícios do tratamento dos dentes inclusos

Frente a essa exposição, dois questionamentos devem ser feitos sobre a terapêutica aplicada aos terceiros molares inclusos: Quais são os verdadeiros riscos da manutenção desses dentes para o paciente? Qual é a razão entre o risco-benefício da sua extração ? (MERCIER & PRECIOUS, 1992)

A NIH Consensus Development Conference on removal of third molars (1979) estabeleceu os seguintes pontos:

1. Existem critérios bem definidos para extração de terceiros molares: infecção, lesões cariosas não restauráveis, cistos, tumores, destruição de dentes e osso adjacente.

2. Há uma redução da morbidade quando as extrações são feitas em pacientes jovens quando comparados aos adultos.

3. Os estudos não foram suficientes para formar bases sobre as quais a ação clínica pudesse ser justificada.

Com base nestes pontos MERCIER & PRECIOUS (1992) publicaram um artigo com o objetivo de fazer uma revisão crítica da literatura sobre os riscos e benefícios da extração de terceiros molares inclusos. Esta revisão está organizada em quatro categorias:

I- Riscos da não intervenção

II- Riscos da intervenção

III- Benefícios da não intervenção

IV- Benefícios da intervenção

I- Riscos da não intervenção

Existem muitas controvérsias sobre a extração profilática de terceiros molares inclusos para prevenir apinhamento dental na região ântero-inferior (MERCIER & PRECIOUS, 1992). SHANLEY (1962) relatou que os terceiros molares inferiores não têm influência sobre o apinhamento dos incisivos inferiores. Para LASKIN (1971), a presença dos incisivos inferiores numa posição instável entre a língua e os lábios deixa-os sujeitos à forças oclusais causando o seu

deslocamento. SCHWARZE (1974) mostrou que a germectomia de terceiros molares estava associada com a redução do movimento dos primeiros molares e redução do apinhamento dental inferior quando comparado com um grupo de pacientes onde os terceiros molares foram mantidos.

LINDQVIST & THILANDER (1982) realizaram um estudo que teve por objetivo analisar se os terceiros molares inferiores, em combinação com outras variáveis, tais como, morfologia facial e condições de espaço, podem contribuir para ocorrência ou agravamento do apinhamento dental. Participaram desse estudo 29 homens e 23 mulheres com terceiros molares inferiores inclusos bilateralmente. Em um dos lados, o terceiro molar foi extraído, enquanto o outro do lado não extraído foi utilizado como grupo controle. Os resultados indicaram que (1) a despeito das muitas variáveis, este estudo não foi capaz de dar o prognóstico de quais pacientes reagem favoravelmente ou não à extração dos terceiros molares em casos de apinhamento esperado, (2) nos casos com apinhamento severo a extração dos terceiros molares pode ser recomendada, (3) encontrou redução do apinhamento no lado extraído comparando com o lado controle em 70% dos casos e (4) que um correto contato proximal é importante na prevenção do apinhamento dental.

ADES et al. (1990) avaliando o pré e pós-tratamento de 97 pacientes, sugeriram que a recomendação para extração de terceiros

molares inferiores com o objetivo de aliviar ou prevenir apinhamento dos incisivos inferiores não é justificada. Terceiros molares inclusos em posição horizontal e mesio-angular podem causar traumas à raiz dos dentes adjacentes, mas também é conhecida a dificuldade em se fazer a distinção entre artifícios radiográficos e verdadeiras reabsorções radiculares, exceto em casos extremos.

NORDENRAM et al. (1987) em um estudo sobre indicações para a extração de 2.630 terceiros molares inferiores revelaram um índice de 4,7% de reabsorção radicular no segundo molar.

As avaliações radiográficas de 1.211 terceiros molares inclusos, revelaram uma incidência de reabsorção radicular de 1% na maxila e 1,5% na mandíbula (ELIASSON et al., 1989). NITZAN et al. (1991) encontraram somente quatro casos de extensa reabsorção da raiz do segundo molar (2%) entre 199 dentes inclusos e nenhuma em um grupo de pacientes com mais de trinta anos de idade.

BRUCE et al. (1980) relataram que alterações periodontais causadas por terceiros molares inclusos foram frequentes em pacientes com mais de 35 anos de idade. GARCIA & CHAUNCEY (1989) encontraram periodontite ativa em todos os lados em que o terceiro molar estava erupcionando. KUGELBERG et al. (1991) concluíram que a extração precoce de terceiros molares inclusos com uma grande angulação e em íntima relação com o segundo molar contribui para a saúde periodontal.

MACGREGOR (1985) descreveu a patologia da pericoronarite como uma infecção que geralmente precede a formação de abscesso. Ainda relatou que a posição vertical do terceiro molar inferior, que é parcialmente coberta por tecido mole e/ou ósseo, é a mais suscetível à infecção. BRUCE et al. (1980), relataram que a pericoronarite é a mais frequente razão (40%) para a extração de terceiros molares inferiores inclusos em diferentes faixas etárias. GURALNICK (1984) relatou que em casos de infecção pericoronária aguda, os dentes devem ser extraídos e que "em geral há poucas indicações para a exposição cirúrgica somente e muito mais para extração do elemento dental".

STEPHENS et al. (1989) mostraram que o espaço folicular amplo não deve ser confundido com cisto dentígero em desenvolvimento, especialmente em indivíduos em crescimento. Ele questionou os valores das radiografias panorâmicas que mostram maior distorção linear, especialmente no plano horizontal. Os relatos da incidência dos cistos dentígeros mostram o seguinte: 11% (DACHI & HOWELL, 1961); 0,001% (SHEAR & SINGH, 1978); 4,5% (NORDENRAM et al., 1987).

A incidência da formação de ameloblastoma associados com terceiros molares tem sido relatada da seguinte forma: 0,14% (REGEZI et al. 1978); 0,0003% (SHEAR & SINGH, 1978); 2% (WEIR et al., 1987).

II- Riscos da Intervenção

Relatos da incidência de alterações nervosas sensoriais após a extração de terceiros molares variam de 1 a 6%. Entretanto, é necessário examinar a literatura para evitar falsas conclusões. Por exemplo, estudos nos quais a idade da população experimental é jovem, relatam uma baixa incidência de alterações sensoriais pós-cirúrgicas. Este fator torna-se evidente pois pacientes jovens apresentam uma redução de riscos tais como, inclusão profunda e proximidade das raízes com o nervo alveolar inferior. Além disso, o potencial de restabelecimento dos tecidos neurais é muito maior em pacientes jovens (MERCIER & PRECIOUS, 1992).

A alveolite é uma das sequelas mais comum após a extração de terceiros molares inclusos (BIRN, 1972; NITZAN et al. 1981). AL-KHATEEB et al. (1991) relataram que a incidência de alveolite foi muito mais alta (21,9%) quando os dentes foram extraídos por razões terapêuticas do que quando por razões profiláticas (7,1%).

GOLDBERG et al. (1985) relataram um índice de infecção pós-cirúrgica de 4,2%. Embora BRUCE et al. (1980) não tenham relatado especificamente a incidência de infecção pós-cirúrgica, eles encontraram um aumento na incidência de edema severo e trismo em pacientes idosos.

BRUCE et al. (1980) relataram que fraturas dento-alveolares associadas com a extração de terceiros molares inclusos são uma

complicação relativamente rara, especialmente em mandíbulas, e que fratura da tábua óssea lingual ocorre em 2% de todos os casos .

Embora, terceiros molares tenham sido deslocados para o interior do seio maxilar e espaço infratemporal, a frequência com que isto ocorre não tem sido bem estudada (MERCIER & PRECIOUS, 1992), exceto por OBERMAN et al. (1986) que analisaram uma série de 250 fístulas buco-sinusais das quais 3 foram causadas por deslocamento do terceiro molar superior para dentro do seio paranasal.

BRUCE et al. (1980) relataram uma incidência de 0,3% de traumas aos dentes adjacentes durante procedimentos cirúrgicos após extração de terceiros molares inclusos.

III- Benefícios da não intervenção

Os benefícios da não intervenção são por si só evidentes. A manutenção dos terceiros molares possibilitam, ao paciente, potencial máximo de crescimento e desenvolvimento dos dentes e maxilares. Terceiros molares em posição funcional (com saúde periodontal) permitem oclusão máxima. Além disso, tais dentes podem servir de transplantes em caso de perda prematura de outros dentes. (MERCIER & PRECIOUS, 1992) .

IV- Benefícios da intervenção

Todos os estudos apontam que, quando as extrações dos terceiros molares são feitas em pacientes jovens, há menor morbidade. As seguintes indicações podem ser seguidas para a extração dos dentes inclusos (MERCIER & PRECIOUS, 1992):

1- Falta de espaço para sua erupção e incorreta posição no arco dental.

2- Falta de oclusão e função

3- Pericoronarite ou infecção recorrente associada ou não a abscesso

4- Bolsas periodontais

5- Indicação ortodôntica

6- Indicação protética

7- Quando o dente incluso estiver completamente "impactado" no dente adjacente, podendo resultar na reabsorção de suas raízes

8- Associados a lesões patológicas e neoplásicas

9- Quando estão envolvidos em linha de fratura mandibular, interferindo na redução de fragmentos ósseos.

Geralmente são preservados, entretanto, quando interferem na redução dos fragmentos ou estiverem fraturados, devem ser extraídos.

10- Quando o dente incluso for causa de manifestações de distúrbios locais ou sistêmicos

11- Pacientes a serem irradiados

12- Quando numa fase inicial o dente incluso causar "impactação" dos dentes adjacentes, podendo ocasionar sua inclusão parcial ou total.

RANTANEN (1961), baseado em dados cronológicos da mineralização dos terceiros molares, concluiu que a melhor época para sua extração é entre 15 e 19 anos, pois nesse período 1/3 a 2/3 das raízes já estão formadas. Nesta época, a tuberosidade maxilar já se encontra formada, não havendo perda ou falta de formação dessa estrutura.

Diante da alta incidência de inclusão dos terceiros molares (BJORK et al., 1956) e detectada a necessidade de extração, devemos promover da melhor maneira possível o maior conforto trans e pós-operatório para o nosso paciente. Recentemente muitas formas são usadas para reduzir estas sequelas pós-operatórias da extração dos terceiros molares, como os anestésicos de longa duração, os glicocorticóides e os anti-inflamatórios não esteróides (DIONNE et al., 1984; BYSTEDT & NORDENRAM, 1985).

2.2. - O controle medicamentoso pós-operatório

Está evidente que em Odontologia a dor é atingida entre 4 a 6 horas no pós-operatório (SEYMOUR et al., 1983) e a escala analógica visual para quantificar o processo doloroso é bastante utilizada no meio odontológico desde o trabalho de KEESLING & KAY (1958). As técnicas para avaliação do aumento de volume, sendo este aumento tridimensional, trazem alguns problemas para sua mensuração. Trismo e dor não interferem na avaliação do aumento de volume, mas interferem na colaboração e interpretação da dor pelo paciente. A mensuração linear e mensuração por fotografia, através da modificação da anatomia da face, são subjetivas (HOOLEY & FRANCIS, 1969; MESSER & KELLER, 1975; HOLLAND, 1979; MILES et al., 1985).

Certamente, o agente ideal para ser usado após a cirurgia de terceiros molares que alivie a dor, reduza o edema e o trismo a um mínimo, promova cura e não tenha efeitos adversos, não existe. Desta forma, torna-se necessário uma busca constante de novas drogas afim de promover um pós-operatório mais tranquilo aos nossos pacientes (SEYMOUR & WALTON, 1984).

Por mais de trinta anos, os dentistas têm avaliado a redução do trismo, da dor e do aumento de volume facial após o uso de esteróides em exodontias (ROSS & WHITE, 1958; HUFFMAN, 1977). NEUPERT et al. (1992) em seu estudo com dexametasona, concluíram que (1)

pequena abertura bucal está associada a muita dor, (2) não houve aumento das complicações com o uso de esteróides e (3) 13% dos pacientes necessitaram de analgesia adicional. Alguns efeitos adversos podem ocorrer com o uso de esteróides como depressão do sistema imune, hipertensão, hiperglicemia, euforia e glaucoma. Contra-indicações absolutas são notadas com o uso concomitante a patologias como herpes ocular, tuberculose, glaucoma primário, psicoses agudas e alergia (LINERBERG, 1965; MONTGOMERY et al., 1990). Contudo, NOVAK et al. (1970); WILLIAMSON et al. (1980) observaram que uma alta e única dose de metilprednisolona não causa complicações e que o início da supressão está com 8 mg endovenosa ao dia, durante 7 dias.

Em cirurgia de terceiro molar, dor e trismo são diretamente proporcionais ao edema. Desta forma, em pacientes com mínimo de edema, a dor e trismo serão proporcionalmente diminuídos (MESSER & KELLER, 1975). O controle da dor pós-operatória é usualmente controlado por analgésicos centrais ou periféricos e podem ser associados com outros agentes que tem propriedades anti-inflamatórias (SEYMOUR & WALTON, 1984).

Os antiinflamatórios não esteróides têm mostrado benefício no controle da dor, mas não são usados largamente para controle da dor pós-operatória odontológica (COOPER et al., 1977; SEYMOUR & RAWLINS, 1982).

2.2.1. - Os analgésicos opióides

O ópio é extraído da papoula, planta que contém cerca de 25 alcalóides, dos quais a morfina, a codeína e a papaverina permanecem em uso clínico. Os analgésicos opióides são indicados no tratamento das dores agudas, de moderadas a intensas, que não respondem a analgésicos menos potentes (FUCHS & NANNMACHER, 1992).

O fosfato de codeína, desta maneira, pertence a um grupo de analgésicos de ação central conhecido como opióides. Não tem sido realizados análises específicas para avaliar a eficácia da droga após extração de terceiros molares. Contudo, muitos estudos têm incluído o fosfato de codeína como droga referência ou padrão (SEYMOUR & WALTON, 1984). COOPER & BEAVER (1976) mostraram, em dois trabalhos, que 30mg de fosfato de codeína não tem vantagem sobre o placebo e que 60mg apresentam pequena melhora após as extrações dos terceiros molares. Vários estudos mostraram que a codeína, o dextropropoxifeno e a pentazocina apresentam uma pequena vantagem sobre o placebo. Mais surpreendente ainda foram os resultados com a diidrocodeína. Apesar de administrada por uma ótima via (endovenosa), trouxe resultados ainda piores no controle da dor (SEYMOUR & WALTON, 1984). LEVINE et al. (1981) mostraram em seu trabalho, que a morfina "falhava" em promover completa

analgésia em cirurgia de terceiros molares. Desta maneira, os opióides apresentam uma pobre eficácia no controle da dor pós-operatória de cirurgia bucal, apesar de ser muito comum o uso destas drogas em outras condições variadas de dor como câncer, pós-operatório de cirurgia geral, dores ortopédicas e obstétricas.

Já a pentazocina e diidrocodeína mostraram, além de pobres propriedades analgésicas, uma alta ocorrência de efeitos adversos. O valor do uso destes analgésicos é discutível (SEYMOUR & WALTON, 1984). A diidrocodeína é um derivado da codeína e, portanto, apresenta as propriedades analgésicas dos opióides (SEYMOUR & WALTON, 1984). SEYMOUR & RAWLINS (1982) desenvolveram um estudo administrando 25mg e 50mg de diidrocodeína endovenosa e placebo. Nas duas dosagens houve hiperalgesia sendo que, com 50mg de diidrocodeína, esta alteração apresentou-se mais intensa. A diidrocodeína tem proponentes (KEESLING & KEATS, 1958; WALKER & KAY, 1977) e oponentes (SEYMOUR & WALTON, 1984; SEYMOUR & RAWLINS, 1982) para o uso em Odontologia. A diidrocodeína pode, além de parecer inefetiva, confirmando os resultados de outros autores (SEYMOUR & WALTON, 1984; SEYMOUR & RAWLINS, 1982), produzir hiperalgesia.

2.2.1.1. - O cloridrato de Tramadol

O cloridrato (±)-trans-2-(dimetila-minometil)-1-(m-metoxifenil)-ciclohexanol-cloridrato (CLORIDRATO DE TRAMADOL), é um tipo de analgésico opiáceo que na experimentação animal mostrou, apenas em pequeno grau, os efeitos indesejáveis dos opiáceos (depressão respiratória, potenciação de dependência) (FLICK et al., 1978; FRANKUS & MITARB, 1978; FREDERICHES & MITARB, 1978). Os ensaios clínicos vieram confirmar os resultados da experimentação animal, salientando a ausência de depressão respiratória com doses terapêuticas (MALISCHEWSKI et al., 1980), o baixo potencial de dependência física (RICHTER et al., 1980), um bom efeito analgésico e boa tolerabilidade (AREND & MITARB, 1978; KRUEGER & MULLE-LIMMROTH, 1978; SCHENCK & AREND, 1978).

As primeiras experiências clínicas com tramadol nos Estados Unidos da América foram obtidas em 1969 quando Sunshine (SUNSHINE et al., 1992) comparou 3 doses de tramadol (50, 100 ou 150mg) com 65mg ou 130mg de dextropropoxifeno e placebo em pacientes com pós-operatório de fraturas ou dores músculo-esqueléticas. Em todos os grupos tratados, o tramadol foi superior ao placebo e tramadol, na dose de 150mg, foi significativamente melhor que o dextropropoxifeno.

O tramadol tem um tempo de eliminação plasmática de 5 a 6 horas e um pico plasmático de mais de 1 hora e trinta minutos (SUNSHINE et al., 1992). É rapidamente absorvido e metabolizado para um derivado ativo (dímetil) e vários inativos. A maior parte da excreção é feita pelos rins. Os efeitos adversos mais frequentes são náuseas, vômitos e cefaléia. O tramadol parece produzir pequeno efeito no trato gastrointestinal (AREND et al., 1978) e pequeno efeito no sistema respiratório (VOGEL et al., 1978). Alterações de tolerância não foram desenvolvidas com doses repetidas de tramadol (FLOHÉ et al., 1978) e, similarmente, parece causar pequena euforia; com isto pode apresentar um pequeno potencial de dependência (PRESTON et al., 1991). O tramadol apresenta menor afinidade por receptores opióides. *In vitro*, um grande metabólito (o-dímetil) mostrou ter maior afinidade por receptores opióides que o próprio tramadol (COLLAR et al., 1993).

BROWN et al. (1990) estudaram a eficácia de 75 mg e 150 mg de tramadol hidrocloreídrico, 60 mg de codeína, 650 mg de acetoaminofem + 100 mg de propoxifeno e placebo em 250 pacientes com dor após exodontia. Mostraram, então, que os 150 mg de tramadol são significativamente mais eficazes que os outros grupos tratados. Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação aos efeitos adversos. Todas as reações adversas foram moderadas ou médias e resolvidas sem sequelas, com a ocorrência mais comum de náuseas e sonolência.

BROWN et al. (1992) utilizaram 250 pacientes com necessidade de exodontia de terceiros molares inclusos, compararam a eficácia da dose única de 100 ou 50 mg de tramadol (T) a 650 mg de ácido acetil salicílico associados a 60 mg de codeína (A/C), codeína 60 mg (C) e ao placebo. Os resultados mostraram que 100 mg de T e 650 mg de A.A.S. associados a 60 mg de codeína obtiveram melhores resultados que os outros grupos. O grupo que utilizou 100 mg de tramadol referiu grande incidência de efeitos adversos mas apresentou grande eficácia com relação a dor quando comparado com 50 mg de tramadol, 60 mg de codeína ou placebo.

SUNSHINE et al. (1992), avaliaram a eficácia da administração oral de duas doses de tramadol (75 e 150 mg) comparando-as à combinação de 650 mg de acetoaminofem + 100 mg de propoxifeno e placebo, em 161 pacientes com dores severas após parto cesariano. Durante o estudo, 6 pacientes relataram reações adversas, 1 tratado com 75 mg de tramadol (tontura) e 4 com 150 mg de tramadol (tontura e sudorese excessiva). Em resumo, 75 mg de tramadol foi similar a combinação de 650 mg de acetoaminofem + 100 mg de propoxifeno para a analgesia durante 3 horas de observação, e superior com 4 a 6 horas de observação. 150 mg de tramadol foram claramente mais efetivo que a combinação no decorrer de todos os tempos de observação.

DESJARDIN et al. (1993) realizaram um estudo com o objetivo de determinar a relação da eficácia analgésica do 100 e 50 mg de

tramadol, 60 mg de codeína , 600 mg de aspirina + 60 mg de codeína e placebo. Duzentos e trinta e sete pacientes necessitando de exodontia de terceiros molares inclusos participaram deste estudo, utilizando dose única pré-operatória de cada medicação. Tramadol 100 e 50 mg e 600 mg de aspirina + 60 mg de codeína foram superiores ao placebo durante as 6 horas de avaliação. O tramadol 100 mg, 600 mg de aspirina + 60 mg de codeína e 60 mg de codeína também foram superiores ao placebo por 3 horas pós-operatório. Efeitos adversos foram similares àqueles observados com o uso de outros opióides (náuseas, tontura, sonolência e cefaléia). O tramadol mostrou ter um longo efeito de duração quando comparado com codeína nas doses apresentadas neste trabalho.

MEHLISCH et al. (1993) avaliaram a eficácia, de diferentes doses de tramadol com dor moderada e severa após cirurgia bucal em 400 pacientes. As doses foram 100 mg de tramadol , 75 mg de tramadol , 50 mg de tramadol e placebo. A dose-resposta significativa foi conseguida com um intervalo de 3 horas. A eficácia relativa, em ordem decrescente, no estudo foi 100 mg de tramadol , 75 mg de tramadol , 50 mg de tramadol e placebo. Nenhum efeito adverso significativo foi observado neste estudo.

COLLINS et al. (1997) avaliaram a regressão da dor e a interferência da tramadol com o sono dos pacientes, após cirurgias dento-alveolares. Utilizaram 452 pacientes e a cirurgia mais realizada foi a extração de terceiros molares. Os pacientes foram divididos em

quatro grupos e submetidos a doses de 100 mg de tramadol (4 vezes ao dia), 50 mg de tramadol (4 vezes ao dia), 50 mg de tramadol (2 vezes ao dia) e placebo (4 vezes ao dia). Ainda, entre as doses de tramadol, foi prescrito paracetamol (4 vezes ao dia, se houvesse dor). Os resultados mostraram que as doses de 50 mg (2 e 4 vezes ao dia) e 100 mg de tramadol não apresentaram diferença significativa com relação a dor. 21% dos pacientes que fizeram uso de 100 mg de tramadol relataram interrupções no sono, em comparação com 8% e 7% das doses de 50 mg 4 e 2 vezes ao dia, respectivamente. Os efeitos adversos foram significativamente maiores com 100 mg de tramadol (39%) e decresceram para 50 mg de tramadol utilizados 4 vezes ao dia (12%) e 50 mg de tramadol utilizados 2 vezes ao dia (6%).

2.2.2. - Os antiinflamatórios não esteróides

O salicilato de sódio foi a primeira medicação para o tratamento para febre reumática em 1875. Em 1899, o ácido acetil salicílico foi empregado com efeito antipirético, anti-inflamatório e analgésico. Num curto período de tempo, muitas outras drogas com diversas estruturas químicas foram desenvolvidas, e conhecidas como drogas semelhantes a aspirina, com os mesmos efeitos e reações adversas. Mais comumente estas drogas são reconhecidas como drogas anti-inflamatórias não esteróides (AINES) (CASHMAN & McNULTY, 1995).

Drogas anti-inflamatórias não esteróides (AINES) são um grupo de agentes com ações similares, porém com estruturas químicas diversificadas. O ácido acetil salicílico e o salicilato de sódio foram as primeiras drogas deste tipo a serem utilizadas clinicamente. Contudo, com o passar de três décadas, tem sido grande o número de estudos avaliando os AINES no tratamento da dor pós-operatória. Traumas teciduais, como os que ocorrem com as intervenções cirúrgicas, estão associados com numerosos mediadores da inflamação, incluindo as prostaglandinas. Prostaglandinas são derivadas da cascata do ácido aracdônico e estão associadas com a dor inflamatória, e na sensibilidade de nociceptores para ação de outros mediadores. Além disso, está evidente que os AINES têm um mecanismo de ação central antinociceptivo que aumenta o efeito periférico. Isto pode envolver inibição de prostaglandinas do sistema nervoso central ou inibição de ácidos amino-excitatórios ou bradicininas. Há uma considerável variação da regressão da dor obtida com os AINES. Cada variação da resposta da droga pode ser explicada em termos da diferença entre agentes com suas respectivas ações farmacodinâmicas ou parâmetros farmacocinéticos ou combinações de ambos. AINES têm numerosos efeitos adversos. Distúrbios gastrointestinais, incluindo úlceras, são os efeitos adversos mais comuns e trazem um risco a saúde do paciente. Pacientes com deficiências renais aumentam o risco de hemorragia pós-operatória. Asma e reações alérgicas são incomuns. A dosagem pode ser

individualizada de acordo com a resposta do paciente à terapia e com base na avaliação clínica (CASHMAN & McNULTY, 1995).

2.2.2.1. - O Mecanismo de Ação

2.2.2.1.1. - O trauma tecidual e a cascata do ácido aracdônico

O trauma tecidual está associado com o surgimento de mediadores químicos incluindo histamina, serotonina, bradicinina, fatores ativadores, interleucina-1, prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (CASHMAN & McNULTY, 1995; VANE & BOTTING, 1990). A importância destes mediadores na inflamação pode ser avaliada pela eliminação da atividade de cada mediador usando enzimas inibitórias ou bloqueando o efeito farmacológico do mediador usando antagonistas específicos (CASHMAN & McNULTY, 1995; VANE & BOTTING, 1990). A descoberta que AINES inibem seletivamente a biossíntese de prostaglandinas trouxe a teoria que as prostaglandinas são importantes mediadores químicos da dor e inflamação (FERREIRA et al., 1971; VANE, 1971). Desta forma, o efeito analgésico de drogas que inibem a biossíntese de prostaglandinas pode ser explicado (FERREIRA, 1972).

Enzimas catalizam a conversão do ácido aracdônico para prostaglandinas, tromboxanas, leucotrienos e ácidos hidroxí. A produção de prostaglandinas depende da diminuição do ácido aracdônico para a membrana de células fosfolipídicas. Ativação de

fosfolipases liberam ácido aracdônico como substrato para ciclo-oxigenase e, com isto, o trauma tecidual é associado com a inflamação e produção de prostaglandinas que acompanham a resposta inflamatória. Fosfolipase A₂ é ativada em resposta ao estímulo mecânico, químico e imunológico. Cicloxigenase catalisa a peroxidação do ácido aracdônico resultando numa estrutura cíclica enquanto peroxidação do ácido aracdônico catalisada pela lipoxigenase produz uma cadeia reta ácido hidroxido-peroxi (HEPETS). Os caminhos da cicloxigenase e lipoxigenase representam a maior rota para metabolismo oxidativo do ácido aracdônico (CASHMAN & McNULTY, 1995) (Fig1). É conhecido que a enzima ciclo-oxigenase é codificada por dois genes (COX-1 e COX-2) (DRAY & BEVAN, 1993). A COX-1 é produzida em condições normais e é um constituinte de células normais. Isto é importante em circunstâncias em que prostaglandinas têm uma função protetora, como em produção de suco gástrico e manutenção do fluxo renal. A COX-2 é produzida por células endoteliais, macrófagos e fibroblastos sinoviais por agentes inflamatórios. A proporção de inibição da COX-1 e COX-2 pelos AINES determinou os prováveis efeitos adversos. Os AINES, como aspirina e endometacina, com alta proporção para COX-1 (indicam grande grau de inibição da enzima produtora de COX-1) exibem mais efeitos adversos que os AINES como o ibuprofeno (LYSELL & ANZÉN, 1992; DRAY & BEVAN, 1993).

2.2.2.1.2. - Inibição da síntese das prostaglandinas

Os AINES inibem a síntese das prostaglandinas em um ou mais pontos no caminho da biossíntese da endoperoxidase. Esta propriedade é uma característica geral das drogas semelhantes à aspirina (VANE & BOTTING, 1990) e base de sua ação analgésica desde que a cascata que produz o ácido aracídico promova a dor associada com inflamação (CASHMAN & McNULTY, 1995).

Desde a década de 70, muitas tentativas têm sido feitas para associar a ação anti-inflamatória de substâncias semelhantes a aspirina com a habilidade de inibir a atividade de substâncias endógenas como cininas, substância de reação anafilática, adenosina trifosfato, ácido aracídico e prostaglandinas. A hipótese que substâncias anti-inflamatórias, como aspirina, podem inibir a enzima que sintetiza prostaglandinas foi testada por Vane em 1971 (VANE, 1971). Demonstrou inibição da formação de prostaglandinas (em ordem de potência) por endometacina, aspirina e salicilato de sódio. Outras drogas como, morfina e hidrocortisona, tinham menor efeito. Vane propôs que a regressão da dor por drogas semelhantes a aspirina pode ser explicada pela inibição da síntese de prostaglandinas (VANE, 1971; VANE, 1976; VANE et al., 1992). FLOWER (1974) demonstrou que a hidrocortisona não tem efeito na inibição das prostaglandinas e que a adição de aspirina e endometacina, assim como muitas outras drogas semelhantes à

aspirina (incluindo ácido mefânico e fenilbutazona) e paracetamol (acetoaminofem) bloqueiam a biossíntese das prostaglandinas.

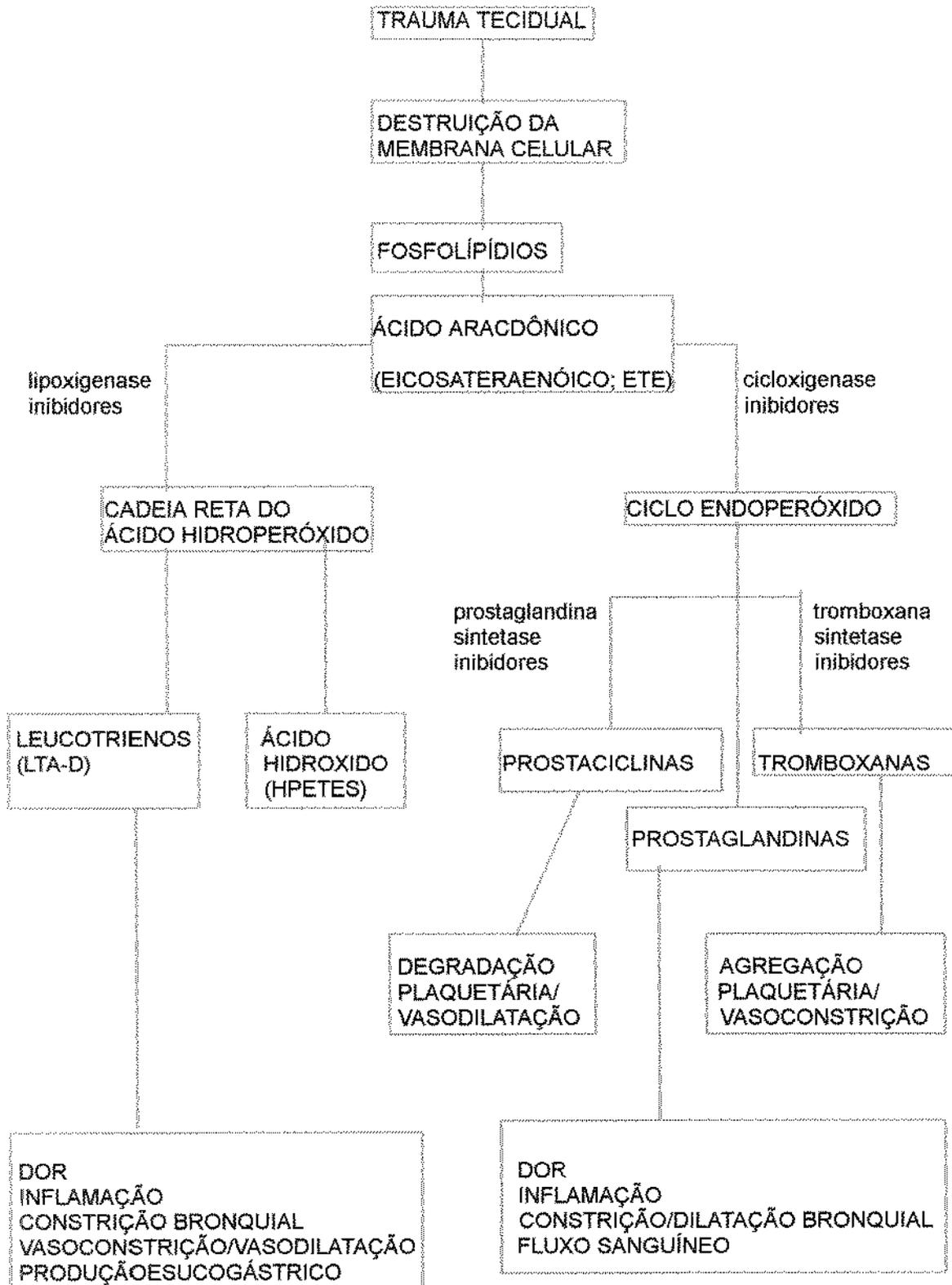


Fig. 1. Caminho da biossíntese da endoperoxidação (CASHMAN & McNULTY, 1995).

Num detalhado exame do mecanismo de atividade anticiclo-oxigenase dos AINES, Lands (1981) propôs que inibidores da cicloxigenase podem ser classificados dentro de 3 categorias distintas:

- drogas que causam rápida inibição enzimática competitiva e reversível

- drogas que causam inativação enzimática tempo-dependente irreversível

- drogas que causam rápida inibição reversível não competitiva

A inibição competitiva ocorre quando substrato análogo, tem uma ligação constante para enzima cicloxigenase, que é similar ao do ácido aracônico, mas que não forma um produto. Drogas como o ácido mefânico e ácido propinóico, derivados do ibuprofeno, são exemplos deste tipo de inibição (ROME & LANDS, 1975).

2.2.2.1.3. - Mecanismo antinociceptivo central da ação dos AINES.

Acredita-se que os efeitos dos AINES é mediar, através de um mecanismo periférico, a inibição da síntese das prostaglandinas (CASHMAN & McNULTY, 1995). Contudo, já no ano de 1899, Dresser sugeriu que a aspirina atua no sistema nervoso central (DRESSER, 1899). Isto aumenta a evidência que os AINES têm um mecanismo de ação central que aumenta a atividade do mecanismo periférico.

Algumas dessas drogas têm uma ação analgésica que é desproporcional a ação antiinflamatória (WILER et al., 1989). A inibição das prostaglandinas no sistema nervoso central pode ser responsável pela ação antipirética dos AINES (VANE, 1976; FERREIRA et al., 1978). Também é possível que a ação central pode envolver inibição da atividade neural induzida por excitação de aminoácidos ou bradicininas (MALMBERG & YAKSH, 1992).

Jurna e Bruce investigando a ação da indometacina, ibuprofeno e diclofenaco, usando ratos como modelo, verificaram que as 3 drogas produzem uma depressão dose-dependente sugerindo que uma ação central contribui para este efeito analgésico. Eles observaram que indometacina foi mais potente que diclofenaco, e este mais potente que ibuprofeno (JURNA & BRUCE, 1990).

Alternativamente, a ação central pode ser mediada em parte por opióides endógenos ou eles podem bloquear a liberação de serotonina por secreção central de bradicininas (JURNA & BRUCE, 1990).

2.2.2.2. - Efeito dose-resposta

- Viabilidade em resposta da droga

Por estas três últimas décadas tem havido um aumento dramático no número de novos AINES avaliados. No entanto, este aumento não tem trazido melhora significativa ao índice terapêutico das drogas (DAY & BROOKS, 1987). Com isto, é variável a regressão da dor entre os pacientes obtidas com o uso de AINES (DAY &

BROOKS, 1987). Como resultado, é extremamente difícil elaborar um "rank" da eficácia dos AINES através dos dados publicados (DAY & BROOKS, 1987; SCOTT et al., 1982). SCOTT et al. (1982) estudaram a variabilidade da resposta de pacientes a aspirina, diclofenaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno e naproxeno. Observaram que a variação, entre os pacientes, em resposta as drogas foi grande e não houve diferença discernível entre todas as drogas. Esta variabilidade da resposta individual com AINES, possivelmente inclui parâmetros farmacocinéticos e ações farmacodinâmicas (DAY & BROOKS, 1987). GRENNAN et al. (1983), relataram considerável variação plasmática do ibuprofeno num estudo de relação dose-resposta e, correlação não significativa, com a resposta clínica. PRESTON et al. (1988), estudaram a resposta de pacientes ao flurbiprofeno em duas ocasiões e encontraram que, com o passar do tempo a resposta para flurbiprofeno correlacionada com o grau e o princípio da dor nos dois estudos, não mostraram evidências para sustentar o conceito de resposta e não resposta. A base da falta de dose-resposta, relação resposta-concentração e não resposta pode ser farmacocinética.

2.2.2.3. - Efeitos adversos

Os AINES podem trazer prejuízos gastro-intestinais, decréscimo na função renal e podem estar associados com o aumento no risco de

hemorragia pós-operatória. Eles também podem causar asma aguda em pacientes susceptíveis (Tabela I). Contudo, efeitos adversos gastro-intestinais, como dispepsia com tendência para ulcerações e erosões gástricas, são os principais prejuízos trazidos pelos AINES. Lesões do trato gastro-intestinal não são previamente detectadas, e todos os AINES são incriminados pela extensão destas lesões (CASHMAN & McNULTY, 1995).

Drogas como aspirina (1000 mg), ibuprofeno (400 mg), diflunizal (500 mg) e zomepiraque (100 mg), promovem satisfatória analgesia após extração de terceiros molares. Todos estes analgésicos têm mecanismo de ação semelhantes a aspirina. Em pacientes alérgicos a aspirina (ex. asmáticos, diabéticos, pacientes em terapia com anticoagulantes, etc), também deve-se excluir o uso de ibuprofeno, diflunizal e zomepiraque. Neste caso, o analgésico de escolha será o paracetamol. Estudos mostram que a eficácia do paracetamol é melhorada com associações com outras drogas (SEYMOUR & WALTON, 1984).

O UK Committee on Safety of Medicines and the Medicines Control Agency (1994) reviu a segurança de 7 AINES orais mais usados que não são drogas semelhantes as aspirinas. O resultado de 10 estudos epidemiológicos foram combinados com o resultado de efeitos adversos de cada droga por 5 anos. As informações combinadas indicam que a azapropazona está associado com o maior risco e que o ibuprofeno com o menor risco da série quanto à

toxicidade gastro-intestinal. Diclofenaco, indometacina, cetoprofeno, naproxeno e piroxicam estão associados com um risco intermediário.

Tabela I. - Efeitos adversos de drogas anti-inflamatórias não esteróides (AINES) (CASHMAN & MACNULTY, 1995)

Comum	Incomum
distúrbios gastro-intestinais	asma
irritação gástrica	alergia
aumento no tempo de sangramento	
decrécimo de função renal	

2.2.2.3.1. - Efeitos adversos gastro-intestinais

A toxicidade dos AINES em ratos está representada na tabela II. Efeitos adversos gastrointestinais são reações comuns dos AINES e constituem um grande risco a saúde (tabela III). A dosagem e a duração do tratamento, bem como a história de úlcera péptica, são muito importantes para avaliarmos o trauma da mucosa gástrica (DRUG THER BULL, 1978). Desta maneira, o grau de inibição enzimática de muitos AINES está relacionado com sua capacidade de causar erosões em mucosa gástrica (CARSON et al., 1987). O efeito da medicação na mucosa gástrica é resultado de uma ação irritante local direta e sistêmica dos AINES (SOLL et al., 1991). O uso de preparações para administração retal ou parenteral podem reduzir algum efeito local entre

20 a 30% (CASHMAN & McNULTY, 1995). Contudo, os efeitos adversos gástricos estão relacionados com o nível de metabólitos circulantes. Num estudo, comparando omeprazole ou ranitidina em tratamento de pacientes com úlcera gástrica, WALAN et al. (1989) incluíram um subgrupo que continuou a fazer uso de AINES durante o trabalho. O uso continuado de AINES com omeprazole não interferiu no processo de cura da úlcera gástrica. Dispepsia e ulcerações podem ocorrer após a administração retal e parenteral, bem como por via oral. Em terapias de curto tempo, tem se mostrado, em resultado à endoscopia, lesões detectáveis de mucosa gástrica (LANZA et al., 1979). Contudo, sérias complicações como sangramentos e perfurações não foram observadas. LANZA et al. (1979) observaram que administrações de curto tempo e doses baixas de ibuprofeno e naproxeno não induziram lesões, mas a indometacina e a aspirina causaram estas lesões gástricas.

INGHAM & PORTENOY (1993) avaliaram o resultado da administração de AINES por longo tempo e mostraram que há maior risco com o uso de piroxicam do que com a utilização de aspirina, ibuprofeno, indometacina ou naproxeno. O risco associado com a utilização de piroxicam é 18 vezes maior que com o ibuprofeno.

2.2.2.3.2. - Efeitos adversos renais

As prostaglandinas têm a capacidade de influenciar todos os elementos da função renal, mas sob condições normais, a síntese de prostaglandinas tem pouca influência sobre a função renal. A maioria dos estudos clínicos não têm mostrado algum efeito significativo sobre a hemodinâmica dos rins (HARRIS, 1992). A administração de AINES reduz a taxa de filtração glomerular, podendo causar isquemia renal e progredir para falha renal aguda (HARRIS, 1992; O'CALLAGHAN et al., 1994). Os AINES, como indometacina, diminuem a taxa de filtração glomerular e fluxo renal plasmático quando há distúrbios de função renal (VANE et al., 1992). Em pacientes com falha renal crônica moderada, a administração de ibuprofeno pode precipitar uma falha renal aguda (WHELTON et al., 1990). Em pessoas idosas pode ocorrer uma alta concentração de AINES, pela redução do clearance plasmático, em aplicação frequente da droga sobre grandes áreas da pele (delgada em idosos) (O'CALLAGHAN et al., 1994).

2.2.2.4. - O Ibuprofeno

O Ibuprofeno tem sido avaliado nos estudos (ADAMS et al., 1969) e tem demonstrado excelentes resultados no controle da dor (COOPER, 1984), com poucos efeitos adversos (ADAMS et al., 1969).

LOKKEN et al. (1975) realizaram um estudo com a participação de 24 pacientes (9 homens e 15 mulheres) que necessitavam de exodontia de

terceiros molares. Metade dos pacientes receberam a droga ativa na primeira cirurgia, com doses diárias de 1,2 g de ibuprofeno, divididos em 3 doses. No primeiro dia pós-operatório, quando o ibuprofeno foi administrado, a diferença entre estes grupos não foi estatisticamente significativa. O ibuprofeno promoveu 93,3% do edema encontrado no grupo placebo, neste primeiro dia de observação. No terceiro dia pós-operatório o grupo ibuprofeno promoveu 88,6% do edema encontrado no grupo placebo. No quinto dia pós-operatório o grupo ibuprofeno produziu 81,7% do edema do grupo placebo. Quando ibuprofeno foi fornecido ao paciente, a média de redução de abertura bucal foi 81,8%, 86,4% e 86,5% no 1º, 3º e 5º dia pós-operatório respectivamente, comparado com 72,5%, 76,9% e 82,1% do grupo placebo nos mesmos períodos. Dezoito dos 24 pacientes relataram menor dor com o ibuprofeno e somente 2 com placebo.

Quanto aos efeitos adversos, houve uma pequena incidência nos dois grupos (1 paciente com ibuprofeno e 1 com placebo - fadiga). Neste estudo os autores concluíram que o ibuprofeno foi bem tolerado. No dia da cirurgia, o ibuprofeno reduziu a dor e isto pode ser, em parte, resultado da redução do trismo. Contudo, a capacidade de reduzir o edema não foi expressiva.

Tabela II. - Comparação de toxicidade aguda (CASHMAN & McNULTY, 1995)

componentes	média DL 50	UG 50
	(mg/kg)	(mg/kg)
ácidos propiônicos		
ibuprofeno	969	15
endoprofeno		7,5
flurbiprofeno		1,0
cetoprofeno	160	3,5
naproxeno	543	3,2
ácido acético		
diclofenaco	240	6,5
indometacina	19	
fenâmicos		
ácido fenâmico	790	
pirazolonas		
fenilbutazona	700	
oxicam		
piroxicam	255	2,9

Abreviaturas: UG 50 = dose que produz 50% de ulcerações gástricas em animais

DL 50 = dose letal em 50% dos animais

Tabela III. - "Ranking" das drogas AINES de acordo com o total de mortes e complicações que podem causar (DRUG THER BULL, 1978)

AINES	total de reações sérias (mortes)	reações gastrointestinais	outros
azopropano	87,9	67,0	20,9
piroxicam	68,1	58,7	9,4
fenoprofeno	43,7	32,3	11,4
naproxeno	41,1	32,8	8,4
diclofenaco	39,4	20,9	18,5
fiurbiprofeno	35,8	27,4	8,4
indometacina	na	na	na
cetoprofeno	38,6	33,2	5,3
ibuprofeno	13,2	6,6	6,6

abreviação: na = dados não avaliados

DIONNE & COOPER (1978) tiveram como objetivo determinar se o tratamento pré-operatório com ibuprofeno e placebo retardam e diminuem a intensidade da dor pós-operatória. Dos 100 pacientes que participaram do estudo, as medicações pós-operatórias utilizadas foram 650 mg de aspirina ou 400 mg de ibuprofeno. Os grupos que foram pré medicados com 400 mg de ibuprofeno tiveram um aumento na média de tempo para solicitar a medicação pós-operatória, acima de 100 minutos, quando comparado ao placebo. Nos grupos que utilizaram ibuprofeno e

placebo no pré-operatório, 17,7% e 35,4% respectivamente, relataram dor intensa no pós-operatório. Não houve diferença estatística entre os 4 grupos tratados para a regressão da dor. A incidência de efeitos adversos foi distribuído igualmente entre os grupos. Isto sugere que o pré-tratamento falhou em potencializar a eficácia dos analgésicos pós-operatório. No entanto, 400 mg pré-operatório de ibuprofeno prolongaram a analgesia pós-operatória. O resultado deste estudo sugere ser possível iniciar, no pré-operatório, o controle da dor com a administração de um analgésico antiinflamatório, como o ibuprofeno.

WINTER et al. (1978) compararam a eficácia de uma única dose pós-operatória de 400 e 800 mg de ibuprofeno (Motrin*), 650 mg de aspirina, 65 mg de propoxifeno (Darvon) e placebo, utilizando 575 pacientes que necessitaram de cirurgia bucal. 400 e 800 mg de ibuprofeno foram significantemente melhor quanto duração da analgesia e regressão da dor num período de 4 horas, enquanto as outras medicações mostraram uma duração de 3 horas nos mesmos parâmetros. Os efeitos adversos relatados por 22 pacientes se mostraram igualmente distribuídos entre os 4 grupos.

COOPER et al. (1989) utilizaram em dose única 400 mg de ibuprofeno, 1000 mg de acetoaminofem ou placebo em 184 pacientes. Os resultados mostraram que o ibuprofeno tem um maior "pico" de analgesia que o acetoaminofem e as duas drogas superaram o placebo. O ibuprofeno foi marcadamente melhor que o acetoaminofem até o final do período de observação. Aproximadamente 70% do grupo que

utilizou ibuprofeno, 50% que utilizou paracetamol e 36% que utilizou placebo completaram as primeiras 4 horas sem necessidade de fazer uso de nova medicação. O ibuprofeno sustentou sua eficácia através das 6 horas de observação, sugerindo que tem um efeito analgésico mais prolongado. Neste estudo, os efeitos adversos foram encontrados em 8% dos pacientes que utilizaram ibuprofeno, 17% no grupo de acetoaminofem e 11% no grupo do placebo.

TROULLOS et al. (1990) compararam o efeito do ibuprofeno ou do flurbiprofeno com uma única dose de metilprednisolona e placebo em pacientes que necessitavam de exodontia dos quatro terceiros molares inclusos. No primeiro grupo, um subgrupo recebeu 100 mg de flurbiprofeno que foi administrado 30 minutos antes da cirurgia e um placebo intravenoso foi administrado imediatamente antes do início da cirurgia. Um outro subgrupo recebeu placebo via oral 30 minutos antes da cirurgia e 125 mg de metilprednisolona intravenoso imediatamente antes da cirurgia. Por fim, um terceiro subgrupo recebeu placebo da mesma forma descrita para os outros subgrupos.

No segundo grupo, as medicações de uso oral e intravenosa foram administradas 30 minutos antes da cirurgia, sendo os 3 subgrupos tratados: AINES, esteróide e placebo. O grupo AINES recebeu 600 mg de ibuprofeno e um placebo intravenoso, ambos antes da cirurgia. O grupo esteróide recebeu placebo uso oral e 125 mg de metilpredisolona intravenoso antes da cirurgia. O grupo placebo recebeu, tanto de uso oral como intravenoso, placebo antes da cirurgia.

Os resultados indicaram que metilprednisolona pré-operatório pode minimizar mais o edema quando comparado com placebo e AINES. Este estudo demonstrou que os AINES são melhores analgésicos que metilprednisolona ou placebo. Pequena diferença foi observada, em relação a dor, entre o grupo esteróide e placebo. Quanto ao aumento do volume facial, os AINES trazem somente uma modesta atenuação do edema quando comparado com o esteróide. Estes achados demonstraram que os AINES reduzem efetivamente a dor, tendo menor influência no controle do edema e que as prostaglandinas não são o fator primário no desenvolvimento do edema pós-operatório.

AHLSTRON et al. (1993) estudaram a eficácia de uma única dose de 50 mg de diclofenaco dispersível, 400 mg de ibuprofeno e placebo no controle da dor pós-operatória utilizando 127 pacientes com necessidade de exodontia de terceiros molares inferiores inclusos. A proporção de pacientes que necessitaram de analgesia foi significativamente menor com diclofenaco (40%) e ibuprofeno (31%) quando comparados ao placebo (77%). Somente 11 pacientes relataram efeitos adversos (6 pacientes no grupo do diclofenaco dispersível, 3 no grupo do ibuprofeno e 2 no grupo do placebo). Os autores concluíram que tanto o diclofenaco dispersível quanto o ibuprofeno produziram analgesia com 40 minutos após sua administração e que esta permanece por 6 horas. Sendo assim, o diclofenaco dispersível produz um rápido efeito analgésico no

tratamento da dor pós-operatória de extração de terceiros molares inclusos, mas não é mais efetivo que o ibuprofeno.

HERSH et al. (1993), avaliaram o ibuprofeno e o meclofenamato de sódio no controle da dor após extração de terceiros molares de 240 pacientes. Na primeira fase do tratamento, os pacientes, divididos em 5 grupos, receberam dose única, pré-operatória, de 50mg de meclofenamato, 100mg de meclofenamato, 200mg de ibuprofeno, 400mg de ibuprofeno e placebo. Depois de avaliarem a eficácia desta dose única, numa primeira fase, os pacientes podiam optar por recorrer a analgésico (300mg de acetoaminofem + 30mg de codeína por duas vezes), não recorrer a analgésico ou entrar na fase de multiplas doses do estudo. A análise do tempo de atividade da medicação para controle e intensidade da dor após uma hora da primeira dose, mostrou atividade superior de todos tratamentos quando comparados ao placebo e que 400mg de ibuprofeno e 100mg de meclofenamato foram mais efetivos que 50mg de meclofenamato. 400mg de ibuprofeno também foi significativamente melhor que o ibuprofeno 200mg. Os efeitos adversos, com a utilização da dose única, foram observadas em apenas 26 pacientes (cefaléia e tontura). Após completada a fase de utilização de dose única, os pacientes que preferiram entrar no tratamento com multiplas doses (95% dos pacientes preferiram) foram avaliados. A incidência de efeitos adversos variou dia a dia desde uma alta taxa de 29,7% com os pacientes que fizeram uso de 50mg de meclofenaco no primeiro dia até o menor índice

de 4,2% nos pacientes com 200mg de ibuprofeno no sexto dia. Todos os pacientes nos dois grupos do meclofenamato tinham uma alta incidência de distúrbios gastrointestinais comparando-os aos grupos de ibuprofeno (47 versus 18). Neste estudo, 400mg de ibuprofeno e 100mg de meclofenamato foram os mais efetivos tratamentos e aproximadamente iguais em eficácia analgésica. Contudo, todas as dosagens mostraram resultados semelhantes. Isto pode mostrar que altas doses de AINES são mais efetivas no período pós-operatório imediato. Assim, menores dosagens podem ser necessárias após a dose inicial. Além disto, multiplas doses podem ser causadoras de mais reações adversas.

McQUAY et al. (1993) utilizando 68 pacientes, compararam a eficácia de 400 mg de ibuprofeno, 30 e 60 mg de diidrocodeína, administrados 4 vezes ao dia por 6 dias após exodontia de terceiros molares. O resultado deste trabalho mostrou que 400 mg de ibuprofeno produziram significativa redução no nível de dor dos pacientes deste grupo no dia da cirurgia, em relação a diidrocodeína. O ibuprofeno 400 mg e a diidrocodeína 60 mg produziram melhor analgesia que a diidrocodeína 30 mg, no dia seguinte a cirurgia e no pós-operatório de 4 e 5 dias. O ibuprofeno foi melhor que a diidrocodeína 60 mg em todos os períodos de avaliação. Metade dos pacientes do grupo da diidrocodeína abandonaram o experimento no dia seguinte de tê-lo iniciado, relatando efeitos adversos e inadequada redução da dor. 60 mg de diidrocodeína produziu 4 vezes mais efeitos adversos que o

grupo de pacientes que utilizaram 400 mg de ibuprofeno e 3 vezes mais com 30 mg de diidrocodeína. Os efeitos mais comuns foram vômitos, náuseas e sonolência.

BAKSHI et al. (1994) realizaram estudo comparando o diclofenaco dispersível com o ibuprofeno no controle da dor pós-operatória. Utilizaram 257 pacientes e estes foram divididos em 3 grupos: placebo, 50 mg de diclofenaco dispersível e 400 mg de ibuprofeno ambos utilizados de 6 em 6 horas. O diclofenaco dispersível e o ibuprofeno mostraram um decréscimo de intensidade de dor num período de 6 horas, com um pico máximo de analgesia de 2,5 horas. A comparação entre os grupos mostrou uma significativa diferença a favor do diclofenaco dispersível em relação ao ibuprofeno, no período de 20 minutos, mas não se manteve nos períodos subsequentes. A proporção de pacientes que necessitaram de analgésico adicional foi significativamente maior com o grupo placebo (65%) comparada com os grupos diclofenaco dispersível (24%) e ibuprofeno (28%). A média de tempo de remedicação foi significativamente maior com o diclofenaco dispersível (5,35 horas) e ibuprofeno (5,31 horas) em comparação com o placebo (3,36 horas). A avaliação global dos analgésicos, através da investigação e pelos pacientes, mostrou diclofenaco dispersível como a droga analgésica mais efetiva, mas não foi significativamente melhor que ibuprofeno. O número de pacientes que relataram efeitos adversos foi pequeno, com 4 pacientes no grupo do diclofenaco, 6 no grupo ibuprofeno e 5 no grupo placebo. Os efeitos adversos mais comumente

relatados foram gastrointestinais (7 náuseas e 2 vômitos), tontura (1 paciente), insônia (1 paciente) e reações alérgicas (1 paciente).

Tem sido sugerido que a formulação de analgésicos "combinados" traz vantagens no controle da dor, tendo em vista que o efeito aditivo de componentes individuais numa preparação, não somente aumenta sua eficácia mas também permite o uso de uma menor dose de cada componente, reduzindo seus efeitos adversos (FRAME et al., 1986). Outros têm mostrado que o suporte para essa afirmação é pobre (PERKHOUSE, 1975) e que menores doses de opióides podem diminuir o limiar de dor do paciente (SEYMOUR & RAWLINS, 1982). Medicamentos combinando ação analgésica central e periférica são frequentemente descritas no controle da dor (BEAVER, 1981; GILES & PICKVANCE, 1985).

DIONNE et al. (1984) compararam, em pacientes que necessitavam de exodontia de terceiros molares inclusos, a administração pré-operatória de 800 mg de ibuprofeno (duas cápsulas de 400 mg), 400 mg de ibuprofeno mais 1 cápsula placebo no pós-operatório neste primeiro grupo; o segundo grupo recebeu duas cápsulas de placebo pré-operatório e 2 cápsulas pós-operatório; o terceiro grupo recebeu 600 mg de acetoaminofem (duas cápsulas de 300 mg) antes da cirurgia e mais 600 mg pós-operatório e o quarto grupo recebeu 2 cápsulas de placebo pré-operatória e 600 mg de acetoaminofem + 60 mg de codeína (2 cápsulas de 300 mg) no pós-operatório. O pré-tratamento com ibuprofeno resultou em menor dor que

placebo e acetoaminofem. Quanto à avaliação da segunda dose, o grupo do ibuprofeno continuou a experimentar menor dor que os outros grupos. O ibuprofeno foi significativamente melhor que o acetoamonofem + codeína em 6 horas de observação pós-operatória. Aproximadamente 33% dos pacientes que receberam a combinação relataram náuseas em comparação com 12% dos outros grupos tratados.

FRAME et al. (1986) utilizaram em seu estudo, 165 pacientes com expectativa de dor moderada a severa após extração de terceiros molares. Os pacientes receberam no pós-operatório, uma única dose de placebo, 600 mg de aspirina, 200 mg de ibuprofeno + 15 mg de fosfato de codeína, 400 mg de ibuprofeno + 30 mg de fosfato de codeína ou 800 mg de ibuprofeno + 60 mg de fosfato de codeína. Nas primeiras 3 horas pós-operatórias, as 3 combinações foram similares quanto à eficácia de regressão da dor, seguido pela aspirina e o placebo. Após 5 horas da cirurgia, 78% do grupo tratado com placebo e 15% do grupo com alta dose da associação (800 mg de ibuprofeno + 60 mg de fosfato de codeína) necessitaram de analgesia suplementar. Efeitos adversos foram observados na grande maioria com altas doses da associação (800 mg de ibuprofeno + 60 mg de fosfato de codeína), e um dos pacientes relatou fortes dores abdominais 1,5 horas após a administração desta dose. Os autores consideram que, pela grande incidência de efeitos adversos ocorridos com altas doses, a dose média

de 400 mg de ibuprofeno associado a 30 mg de fosfato de codeína ser suficiente para uma terapêutica eficiente.

HILL et al. (1987) utilizaram 155 pacientes que necessitavam de exodontia de terceiros molares. Os pacientes foram divididos em quatro grupos e avaliados quanto ao uso de dose única pré-operatória de 400 mg de ibuprofeno + 30 mg de fosfato de codeína, 30 mg de codeína isoladamente, 400 mg de ibuprofeno isoladamente e placebo. No pós-operatório foi fornecido uma única dose de 250 mg de diflunizal ou da associação (400 mg de ibuprofeno + 30 mg de fosfato de codeína). Nas primeiras duas horas pós-operatória, os pacientes que receberam a associação de drogas relataram grande melhora em relação a dor quando comparados aos pacientes que receberam diflunizal. Houve poucos efeitos adversos não sendo observados diferenças estatisticamente significante entre os vários grupos tratados.

CAMPBELL (1990) realizou um estudo com o objetivo de determinar qual a necessidade analgésica seguida de cirurgia bucal e ortopédica menor e observar se a administração pré-operatória de AINES ou a associação codeína-paracetamol influenciaram no curso da dor pós-operatória. O grupo de pacientes de cirurgia ortopédica foram submetidos a cirurgia para remoção de fios e parafusos e o grupo de cirurgia bucal necessitavam de extração de 1 ou mais terceiros molares inclusos. Estes grupos foram divididos em subgrupos da seguinte maneira: a. Grupo de cirurgia ortopédica: subgrupo A - nenhum analgésico utilizado no pré-operatório; subgrupo B - pré-operatório com

16 mg de codeína e 1g de paracetamol; subgrupo C - trans-operatório com opióide (1 a 2 g de levorfanol ou 5 a 10 mg de morfina); b. Grupo de cirurgia bucal: subgrupo X - nenhum analgésico utilizado no pré-operatório; subgrupo Y - pré-operatório com 600 mg de ibuprofeno.

No grupo de cirurgia ortopédica, a necessidade de analgésico pós-operatório foram idênticos para os subgrupos B e C e a maioria dos pacientes destes subgrupos (80%) não necessitaram de medicação pós-operatória. Os pacientes do subgrupo A necessitaram mais analgésico pós-operatório. A incidência de vômitos foi grande no subgrupo C (40%) e menor no subgrupo B (5,6%). A incidência de vômito não foi significativamente diferente entre os subgrupos A e B. Nenhum paciente do subgrupo B necessitou ser mantido no Hospital, enquanto no subgrupo C (22,9%) um número considerável de pacientes necessitaram internação.

No grupo de cirurgia bucal que utilizaram pré-cirurgicamente o ibuprofeno, a necessidade de analgesia pós-operatória foi menor. Um grande número de pacientes do subgrupo Y não necessitaram de analgésico pós-operatório. A incidência de vômitos não foi significativamente diferente entre os subgrupos Y e X. Em conclusão, o autor acredita que os AINES têm uma ação suficiente no controle da dor pós-operatória. A administração deste tipo de medicação pode trazer alguma proteção contra a síntese das prostaglandinas resultante do trauma cirúrgico.

WALTON & ROOD (1990) compararam a eficácia do ibuprofeno e da combinação de ibuprofeno-codeína na regressão da dor seguida de cirurgia bucal. Foram utilizados dois grupos com 50 pacientes cada grupo. Um dos grupos foi medicado com 300 mg de ibuprofeno e outro grupo com 300 mg de ibuprofeno + 20 mg de codeína, ambos administrados 1 hora antes da cirurgia. Dezesseis destes pacientes relataram efeitos adversos. Destes, 13 (81%) tinham recebido a terapia combinada. Sendo assim, neste estudo não houve diferença significativa entre os grupos, e as duas formas de terapia promoveram bom controle da dor pós-operatória. Em conclusão, o uso do ibuprofeno foi adequado no controle dor média e moderada e a combinação com codeína não trouxe vantagens reais, havendo alto índice de efeitos adversos.

LYSELL & ANZÉN (1992), compararam a eficácia de duas drogas utilizadas comumente no controle da dor tendo, no entanto, ações farmacológicas diferentes: 600mg de Ibumetin (analgésico de ação inibidora das prostaglandinas) e Citodon (analgésico de ação central combinado a outro de ação periférica). Um total de 138 pacientes foi envolvido no estudo.

A medicação foi utilizada na seguinte posologia: a. Grupo do Ibumetin (600 mg de Ibuprofeno): - 1ª dose- 1 comprimido imediatamente após a cirurgia; - 2ª dose- 1 comprimido se houvesse dor; - 3ª dose- 1 comprimido antes de dormir (final do dia); b. Grupo do Citodon (500mg de paracetamol + 30mg de codeína); -1ª dose- 2

comprimidos imediatamente após a cirurgia; - 2ª dose- 1 comprimido quando sentir dor ou 6 horas após a cirurgia; - 3ª dose- 1 ou 2 comprimidos ao dormir (final do dia).

O número médio de comprimidos utilizados para cada paciente foi 17 no grupo que fez uso do Citodon e 14 para o grupo que fez uso do Ibumetin. Em todas as avaliações (dor, edema e limitação de abertura bucal) o Ibumetin foi superior ao Citodon. Contudo, a diferença foi somente estatisticamente significativa em 5% para a limitação de abertura bucal. A dor atingiu seu pico máximo com 6 horas pós-operatória. Os efeitos adversos das medicações foram reportados por 21,4% dos pacientes que usaram Ibumetim (gastrointestinais) e 57,4% dos pacientes que usaram Citodon (tontura, fraqueza, cansaço, sonolência e, principalmente, efeitos gastrointestinais).

3. PROPOSIÇÃO

O propósito deste trabalho foi comparar, clinicamente, a eficácia de duas substâncias de ação analgésica no controle da dor após extração de terceiros molares inferiores, em inclusões bilaterais, posição mesioangular e avaliar sua influência com relação as reações adversas e o controle do edema e limitação da abertura bucal.

A. TRAMADOL

B. IBUPROFENO

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. - Seleção dos pacientes:

Fizeram parte do experimento 16 pacientes, com idade variando entre 16 e 35 anos, de ambos os sexos (8 homens e 8 mulheres), com indicação para exodontia dos terceiros molares inferiores inclusos, em posição mesioangular, bilaterais e assintomáticos. Os pacientes que estiveram de acordo com o estudo (ou o responsável pelo mesmo), assinaram um documento de informação e consentimento e, desta maneira, puderam integrar o grupo experimental (Apêndice II). A individualização destes pacientes foi realizada através da classificação de PELL & GREGORI (1937) para terceiros molares inclusos, utilizando-se das radiografias necessárias para cada caso (periapicais e panorâmicas). Através da anamnese foram constatadas histórias médicas negativas, bem como excluídos os pacientes que estivessem sob qualquer medicação sistêmica.

4.2. - Determinação dos grupos experimentais:

Foi fornecido ao paciente, aleatoriamente, uma hora antes da cirurgia, uma das seguintes preparações, embaladas e codificadas mantendo a condição duplo cego e cruzado do experimento:

Grupo 1-TRAMADOL 100mg - 1 cápsula*

Grupo 2-IBUPROFENO 600mg - 1 drágea**

4.3. - Procedimentos Cirúrgicos:

Antes de iniciarmos a cirurgia propriamente dita, os pacientes foram submetidos a anti-sepsia intra-bucal com digluconato de clorexidina a 0,2% (Farmácia de Manipulação Proderma), anti-sepsia extra-bucal com polivinilpirrolidona-iodo (Povidine Tintura-Ceras Johnson). Em seguida, foi colocado sobre o paciente, para cobrir as áreas de contato com o profissional, um campo fenestrado, previamente autoclavado, ficando apenas a região peribucal e nasal exposta para a realização da cirurgia, mantendo desta forma uma cadeia asséptica adequada.

A técnica anestésica de escolha foi a troncular do nervo alveolar inferior usando 1,0 tubete e para complementação do nervo bucal foi utilizado 0,5 tubete de 1,8mL com cloridrato de prilocaína 3% com felipressina 0,03 U.I./mL (Citanest 3% com Octapressin-Merrell Lepetit). O tempo de latência foi previamente determinado em cinco minutos. O tempo de duração da anestesia foi anotado.

Em seguida, com lâmina de bisturi número 15, foi realizada incisão de AVELLANAL (1946) para exposição da loja cirúrgica. Para ostectomia e odontosecção utilizamos brocas esféricas número 6 (SS White) para caneta de alta rotação, sob irrigação com soro fisiológico (solução aquosa de cloreto de Sódio a 0,9%-Glicolabor).

Após a extração do terceiro molar foi feita limpeza e regularização óssea da loja cirúrgica, irrigação com soro fisiológico (Cloreto de Sódio a 0,9%-Glicolabor), sutura com pontos interrompidos e fio de seda 4-0 (Ethicon-Johnson & Johnson).

Os efeitos adversos das drogas avaliadas, bem como as complicações pós-operatórias foram anotadas, avaliando-se a necessidade de excluir algum paciente do trabalho.

Os pacientes foram orientados para os devidos cuidados pós-cirúrgicos quanto às medidas hemostáticas locais, permanência em repouso por 24 horas, higienização e medidas de anti-sepsia intra-bucal [lavar a boca com anti-séptico - cloreto de cetilpiridínio (Cepacol, MERREL-LEPETIT) - até a remoção de sutura; escovação dental] e condutas alimentares adequadas (alimentos líquidos e frios no dia da cirurgia e alimentos líquidos e/ou pastosos na primeira semana).

O intervalo mínimo de tempo entre as cirurgias foi determinado, previamente, em 14 dias.

4.4. - Métodos de análise da dor, edema e limitação da abertura bucal pós-operatórias.

A dor pós-operatória foi analisada através de métodos quantitativos.

4.4.1. - Análise da dor pós-operatória

4.4.1.1. - Escala visual analógica

A análise da dor pós-operatória foi mensurada através da escala visual analógica (KEESLING & KEAT, 1958; HUSKISSON, 1983) de dor por um período de 48 horas, através da qual o paciente marcou o nível de dor quando estivesse presente (Tabela IV). A escala consistiu de uma reta de 100 mm de comprimento que permitiu quantificar a dor pós-operatória.

4.4.1.2. - Consumo de Analgésicos (HOOLEY & FRANCIS, 1969)

Num período de dois dias, os pacientes fizeram uso de uma das duas substâncias (tramadol ou ibuprofeno) para controle da dor pós-operatória, sendo orientados no entanto, para que utilizassem a medicação somente se houvesse dor. Neste momento, anotavam data e horário que consumiam a medicação (Tabela V). Recebiam um frasco com 8 unidades da medicação (50 mg de tramadol ou 600 mg de ibuprofeno), respeitando o tempo mínimo de intervalo entre uma dose e outra (6 horas).

4.2. - Análise do edema (variação do volume facial)

A variação do volume facial pós-operatório foi quantificado através de dois métodos de mensuração: O primeiro utilizando-se arco facial

adaptado e, o segundo, com medidas lineares através da distância de pontos de referências faciais.).

Tabela IV. - Escala visual analógica

Nome do paciente:		
		Sem dor Dor Insuportável _____
		Sem dor Dor Insuportável _____
		Sem dor Dor Insuportável _____

Tabela V. - Consumo de analgésicos

Nome do paciente:		
Data	Horário	Número de Analgésicos Consumidos

4.4.2.1. - Mensuração com arco facial adaptado (BREYTENBACH, 1978)(Fig. 2).

Para melhor entendimento deste aparato, faz-se necessário descrevê-lo.

GARFO DE MORDIDA- Utilizamos um garfo de mordida (fig. 2-a) do arco facial de um articulador semi ajustável. Sobre este garfo foi colocado material termoplástico (Godibar-Lysanda Produtos Odontológicos Ltda), levando a seu ponto de plasticidade máxima,

segundo instruções do fabricante. Assim obtivemos o registro em oclusão cêntrica.

SUPORTE- Confeccionado em acrílico com uma abertura numa das extremidades, para que o cabo do garfo de mordida fosse introduzido e fixado com um parafuso, e na outra extremidade com um chanfro para encaixar um suporte com régua milimetrada (fig. 2-b).

SUPORTE COM RÉGUA- Confeccionado em acrílico, um suporte sobre o qual fixou-se uma régua metálica milimetrada. Esta peça pode ser fixada tanto para direita quanto para esquerda (dependendo do lado da cirurgia) no suporte principal (fig.2-b), através de um parafuso (fig.2-c).

CURSOR- Confeccionado em resina acrílica, esta peça pode correr livremente sobre a régua milimetrada contendo em suas extremidades parafusos (dois) que o fixa à régua, para mensuração pré e pós-operatória. Ainda nesta peça, existe um orifício pelo qual um bastão metálico (hastes metálicas com conformadores em sua extremidades fig.2-e) possa deslizar perpendicularmente à régua e cursor (fig.2-d).

HASTES E CONFORMADORES METÁLICOS- Confeccionados em aço inoxidável, soldou-se as hastes com as extremidades previamente dobradas para fornecer maior estabilidade ao conjunto, à tira de aço inoxidável (conformadores). Uma das tiras é côncava para direita e a outra côncava para esquerda. As tiras de aço são flexíveis,

possibilitando ao operador conformá-las e adaptá-las ao perfil facial do paciente nos dois lados mensurados. A conformação das tiras de aço foram confeccionadas de forma a acompanhar a borda inferior do corpo da mandíbula partindo do ponto craniométrico GÔNIO até a linha média da face, na região do mento (fig.2-e).

4.4.2.2. - Mensuração seguindo pontos de referência na face como descrito por NEUPERT et al. (1992) (Fig.3).

Antes da cirurgia foram feitas marcações com "tinta dermatográfica" nas seguintes regiões da face: ângulo mandibular, tragos, comissura bucal, asa do nariz, lateral ao canto externo do olho e mento. Tomando o ponto do ângulo mandibular como base e usando um fio de sutura, seda 3-0 (Ethicon - Johnson & Johnson), medimos a distância linear aos outros pontos (Fig.3). Novas mensuração foram realizadas com 24 e 48 horas pós-operatória através destes mesmos pontos previamente determinados.

4.4.3. - Análise da variação da abertura bucal segundo AGERBERG (1974).

A extensão e limitação da abertura bucal foram obtida pelas medidas da distância interincisal súpero-inferior através de paquímetro. Usamos como pontos de referência a incisal dos incisivos centrais inferiores e superiores esquerdos (Fig.4). Esta distância foi medida no pré-operatório e pós-operatório com 24 e 48 horas.

inferiores e superiores esquerdos (Fig.4). Esta distância foi medida no pré-operatório e pós-operatório com 24 e 48 horas.

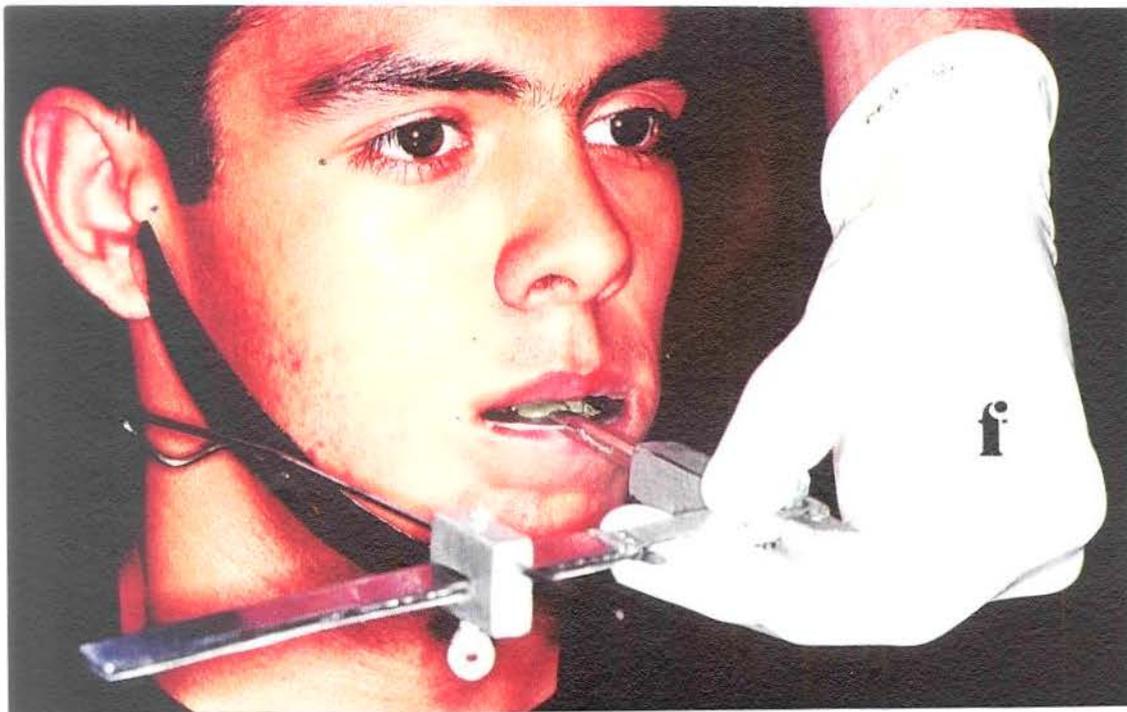
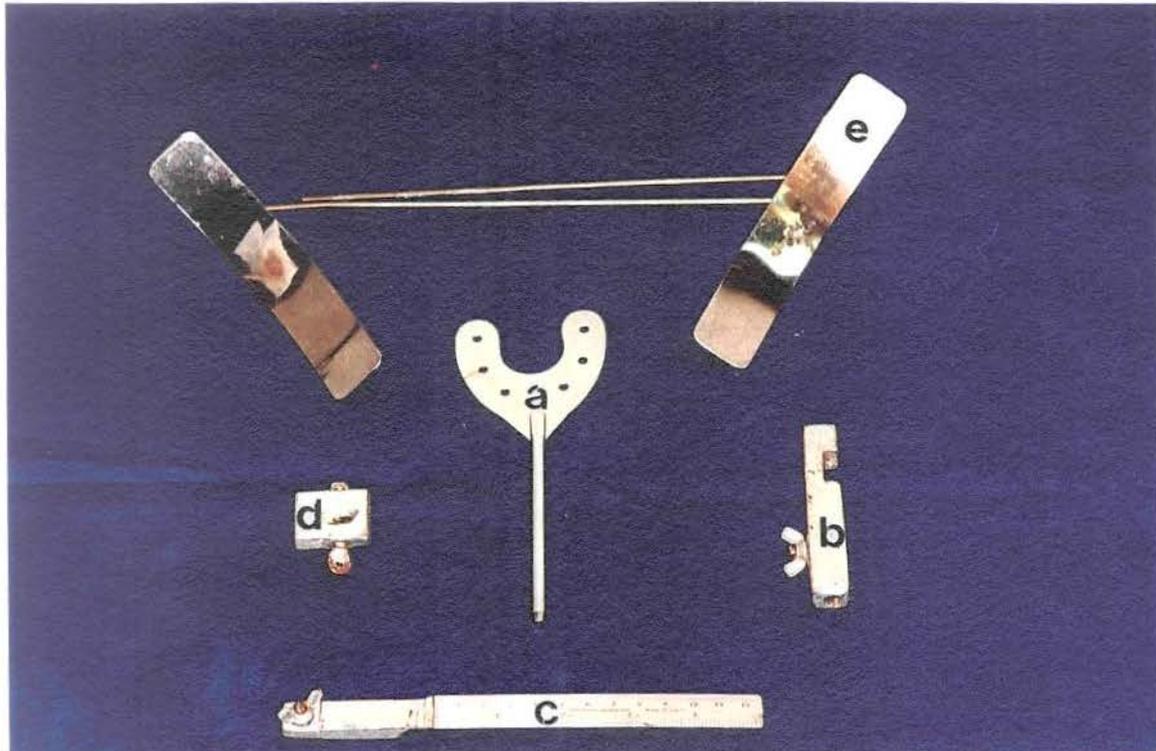


Fig.2 - Arco facial para mensuração do edema (a. Garfo de mordida; b. Suporte; c. Régua com suporte; d. Cursor; e. Hastes e conformadores metálicos; f. Aparato adaptado ao paciente) (Modificado de BREYTENBACH, 1978).

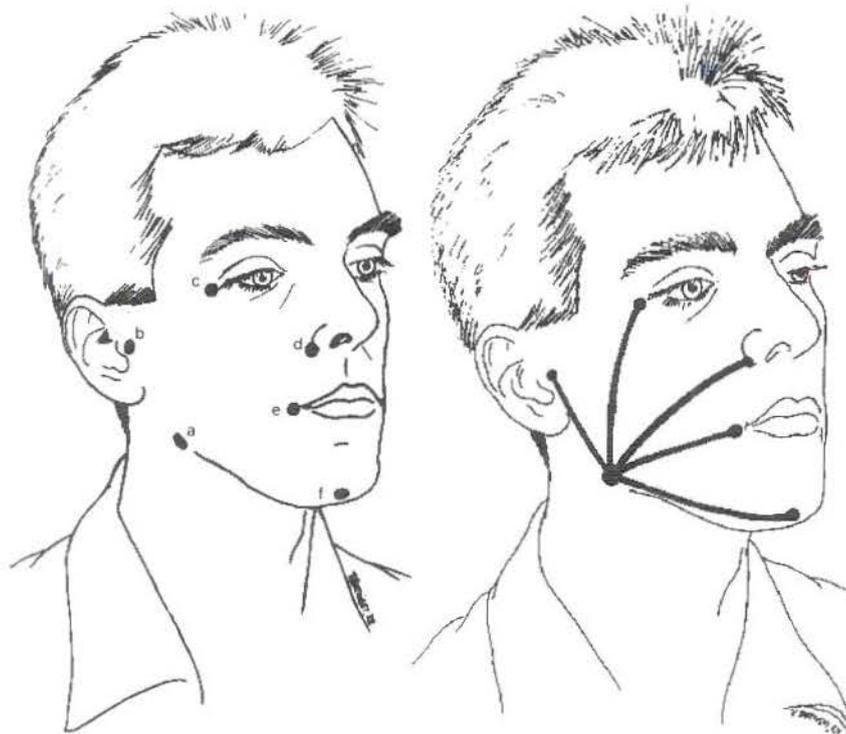


Fig. 3- Desenho esquemático dos pontos de referência na face segundo NEUPERT et al. (1992) para mensuração do edema (a - ângulo mandibular; b - tragos; c - canto do olho; d - asas do nariz; e - canto da boca; f - mento).

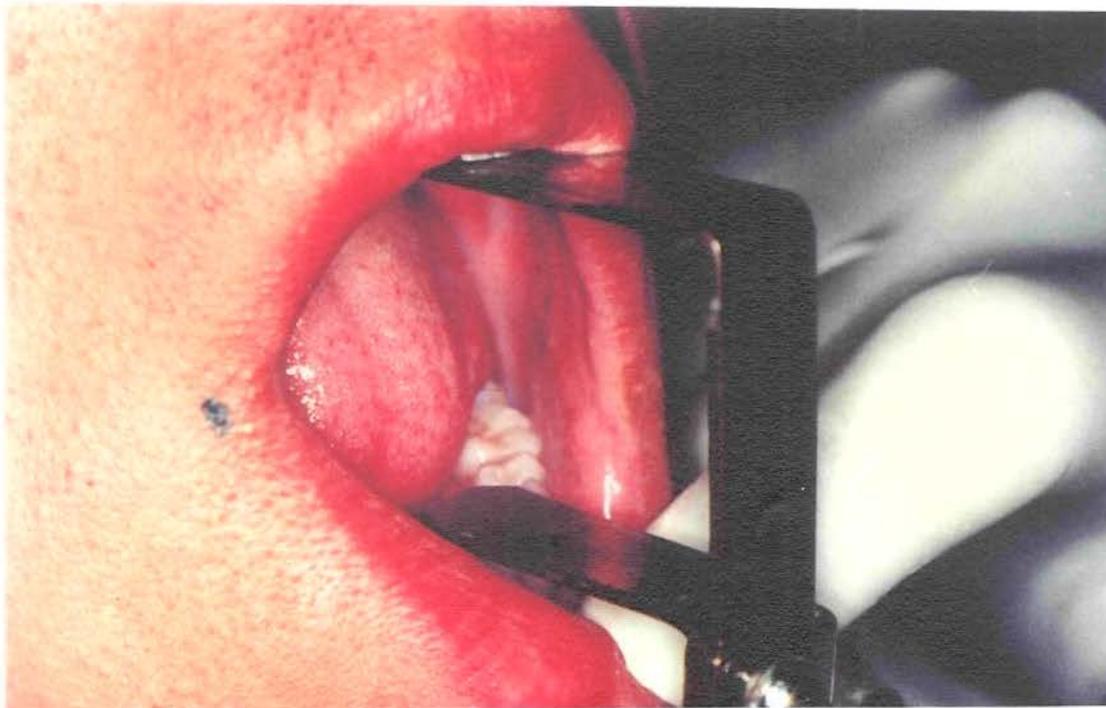


Figura 4. - Mensuração do grau de limitação da abertura bucal, através de um paquímetro.

4.5. - Análise Estatística

Os dados obtidos, através da escala visual analógica de dor e o número de comprimidos utilizados pelos pacientes, foram submetidos a análise estatística Z e aplicado o cálculo de correlação de Spearman. Para os resultados das medidas faciais e arco facial, foi aplicado uma análise de covariância (F) e teste de Tukey, ao nível de 5% de significância.

5- RESULTADOS

Os resultados da avaliação da dor feita pelos próprios pacientes no primeiro e segundo dias pós-operatórios, para as drogas, estão apresentados na tabela VI.

As médias encontradas na tabela VI, para melhor visualização, foram apresentadas no gráfico 1. É fácil observar que a dor registrada pelos pacientes foi ligeiramente menor quando se usou o ibuprofeno, principalmente no segundo dia de pós-operatório.

Os dados obtidos para a avaliação da dor através da escala analógica visual, foram submetidos à análise estatística. Para isso utilizou-se um teste não paramétrico de ordenação: teste Z.

Os valores da estatística Z, calculada pelo teste, bem como os níveis de probabilidade associados a essa estatística, estão apresentados na tabela VII, mostrando que, tanto no primeiro como no segundo dia de pós-operatório, após a utilização de cada uma das duas drogas, não existe diferença significativa na dor registrada pelos pacientes.

Para verificar a coerência interna das respostas, isto é, para verificar se os pacientes que registraram mais (ou menos) dor em um primeiro momento continuaram sempre registrando mais (ou menos) dor, procedeu-se ao cálculo do coeficiente de correlação de Spearman. Os resultados estão apresentados na tabela VIII.

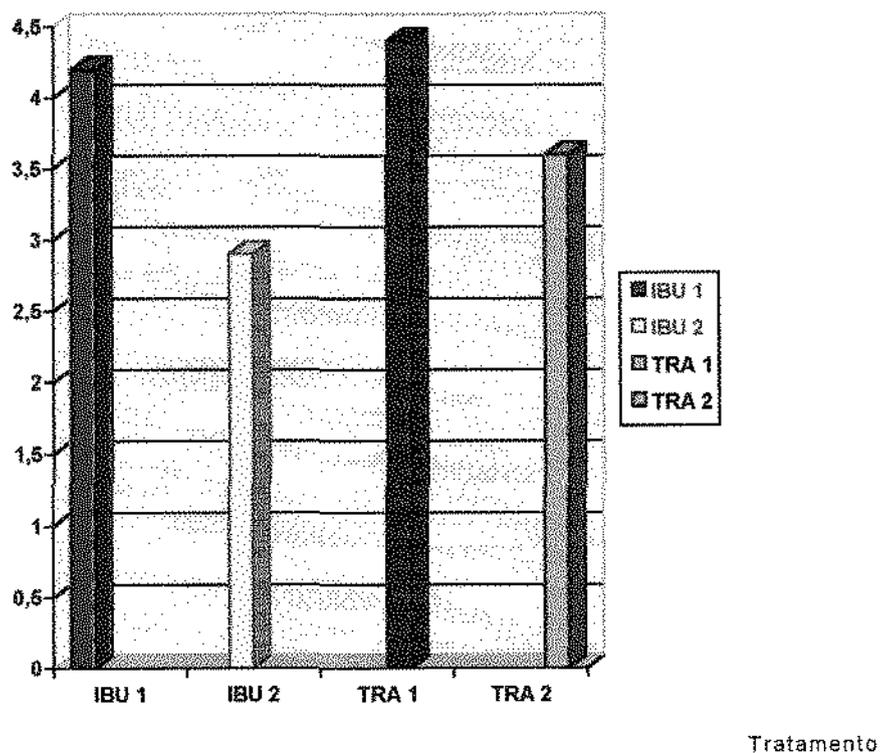
Tab.VI - Quantificação da dor pela VAS no 1º e 2º dias pós-operatórios após a administração de ibuprofeno ou tramadol

PACIENTE	IBUPROFENO		TRAMADOL	
	1º DIA	2º DIA	1º DIA	2º DIA
1	4,2	4,5	4,3	4,4
2	3,4	8,0	0,0	0,0
3	6,7	0,0	2,1	1,2
4	4,4	0,0	0,3	0,0
5	6,9	0,0	6,9	0,0
6	3,3	0,0	7,8	10,0*
7	4,5	7,2	5,5	10,0*
8	5,4	0,1	10,0	10,0*
9	2,6	3,1	4,5	3,3
10	1,1	3,3	1,0	0,0
11	0,0	1,2	3,4	0,0
12	3,5	2,3	0,0	0,0
13	8,1	4,6	10,0	10,0
14	5,7	0,0	6,7	5,2
15	1,6	0,3	0,0	0,0
16	5,7	4,5	7,2	3,5
MÉDIA	4,2	2,9	4,4	3,6

* - PACIENTES QUE NECESSITARAM OUTRA MEDICAÇÃO ANALGÉSICA POR DOR INSUPORTÁVEL OU REAÇÕES ADVERSAS INDESEJÁVEIS.

Gráfico 1. - Quantificação da dor pela VAS no 1º e 2º dias pós-operatório (em média) após a administração de tramadol ou ibuprofeno.

Intensidade de dor
em mm



IBU 1-DOR REFERIDA PELOS PACIENTES APÓS UTILIZAR IBUPROFENO NO 1º DIA PÓS-OPERATÓRIO

IBU 2-DOR REFERIDA PELOS PACIENTES APÓS UTILIZAR IBUPROFENO NO 2º DIA PÓS-OPERATÓRIO

TRA 1-DOR REFERIDA PELOS PACIENTES APÓS UTILIZAR TRAMADOL NO 1º DIA PÓS-OPERATÓRIO

TRA 2-DOR REFERIDA PELOS PACIENTES APÓS UTILIZAR TRAMADOL NO 2º DIA PÓS-OPERATÓRIO

TABELA VII. - Valores de Z e respectiva probabilidade, para comparação de grupos.

GRUPOS	Z	PROBABILIDADE
IBU 1 ^o - TRA 1 ^o	0,398	0,691
IBU 2 ^o - TRA 2 ^o	0,408	0,683

Os resultados apresentados na tabela VIII mostram que existe correlação nas respostas relativas ao primeiro dia de pós operatório, apesar do distanciamento em tempo das duas cirurgias. Também existe correlação entre as respostas relativas ao tramadol, primeiro e segundo dias. Apenas no segundo dia pós-operatório com ibuprofeno foi diferente dos demais.

TABELA VIII. - Coeficiente de correlação de Spearman e respectivas probabilidades, segundo os grupos ibuprofeno e tramadol.

GRUPOS	CORRELAÇÃO	PROBABILIDADE
IBU 1 : IBU 2	0,0037 n.s.	0,988
TRA 1: TRA 2	0,797	0,002
IBU 1: TRA 1	0,536	0,038
IBU 2: TRA 2	0,352 n.s	0,173

O número de comprimidos utilizados pelos pacientes estão apresentados na tabela IX.

Para verificar se existe relação entre a avaliação da dor, feita pelo próprio paciente, e o número de comprimidos ingeridos, foram calculados coeficientes de correlação de Spearman. É possível observar, analisando os resultados apresentados na tabela X, que não existe correlação entre a quantidade de dor e o número de comprimidos ingeridos, quando utilizado o ibuprofeno. Então outro fator - que não a dor - deve estar determinando a ingestão de comprimidos nesse caso.

As medidas faciais feitas para todos os pacientes antes da cirurgia, 24 e 48 horas após a mesma, estão apresentadas no Apêndice. As médias das diferentes medidas em cada tempo analisado, para o ibuprofeno e o tramadol, estão na tabela XI.

Para comparar as médias das variações dos valores das distâncias dos pontos faciais e arco facial de cada droga em cada tempo (pré-operatório, 24 e 48 horas de mensuração), e limitação da abertura bucal, em cada medicamento, procedeu-se ao teste de Tukey ao nível de 5% (Tabelas XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII e XVIII).

Tabela IX. - Número de comprimidos usados pelos pacientes em cada cirurgia e o tempo de pós-operatório.

PACIENTE	IBUPROFENO		TRAMADOL	
	1º DIA	2º DIA	1º DIA	2º DIA
1	1	1	1	1
2	1	1	0	0
3	1	0	0	0
4	1	2	0	0
5	1	0	2	0
6	3	3	2	-
7	1	2	3	-
8	1	2	1	-
9	1	1	1	1
10	1	1	0	0
11	1	3	1	3
12	0	0	0	0
13	1	1	1	1
14	1	0	1	1
15	1	1	0	0
16	2	2	1	2
MÉDIA	1,125	1,8125	0,675	0,5625

(-) - Indica pacientes que necessitaram de outra medicação para analgesia por dor insuportável ou reações adversas insuportáveis.

Tabela X. - Coeficiente de Spearman entre a quantidade de dor e o número de comprimidos ingeridos.

GRUPO	CORRELAÇÃO	PROBABILIDADE
IBU 1	0,045	0,861
IBU 2	0,166	0,533
TRA 1	0,776	0,003
TRA 2	0,597	0,038

Tabela XI. - Médias das medidas faciais (distância ângulo mandibular aos diversos pontos faciais), arco facial e distância interincisal no pré-operatório, 24 e 48 horas pós-operatórias, para o ibuprofeno e o tramadol.

VARIÁVEL	IBUPROFENO			TRAMADOL		
	PRÉ-OPER.	24 H	48 H	PRÉ-OPER.	24 H	48 H
TRAGOS	5,74 A a	5,90 A a	5,83 A a	5,94 A a	6,16 A b	6,10 A b
CANTO DO OLHO	9,30 A a	9,49 A a	9,47 A a	9,32 A a	9,65 A a	9,64 A a
ASA DO NARIZ	10,75 A a	11,12 A a	11,17 A a	10,76 A a	11,34 A a	11,37 A a
CANTO DA BOCA	7,71 A a	8,25 A a	8,32 A a	7,84 A a	8,40 A a	8,37 A a
MENTO	9,96 A a	10,47 A a	10,46 A a	9,91 A a	10,39 A a	10,42 A a
INTERINCISAL	4,86 A a	3,06 A a	3,24 A a	4,97 A a	2,97 A a	2,77 A a
ARCO FACIAL	3,81 A a	4,36 A a	4,31 A a	3,78 A a	4,80 A a	4,81 A a

As médias seguidas da mesma letra (maiúsculas comparando tempo dentro de cada droga, na linha, e minúsculas comparando droga dentro da cada tempo, na coluna) significam semelhança estatística, e as médias seguidas de letras diferentes denotam diferença estatística ($P \leq 0,05$)

Tabela XII. - Teste de Tukey aplicado, ao nível de 5% de significância para as médias da medida facial ângulo mandibular-tragos.

Grupos	Repetições	Média	Homogenicidade
1	3	5.82	A
2	3	6.06	B

* Letras diferentes denotam diferença estatisticamente significante, ao nível de 5%.

Grupo 1 - Ibuprofeno

Grupo 2 - Tramadol

Tabela XIII. - Teste de Tukey ao nível de 5% de significância para as médias da medida facial ângulo mandibular-canto do olho.

Grupos	Repetições	Média	Homogenicidade
1	3	9.42	A
2	3	9.53	A

* Letras diferentes denotam diferença estatisticamente significante, ao nível de 5%.

Grupo 1 - Ibuprofeno

Grupo 2 - Tramadol

Tabela XIV. - Teste de Tukey ao nível de 5% de significância para as médias da medida facial ângulo mandibular-asa do nariz.

Grupos	Repetições	Média	Homogenicidade
1	3	11.01	A
2	3	11.15	A

* Letras diferentes denotam diferença estatisticamente significante, ao nível de 5%.

Grupo 1 - Ibuprofeno

Grupo 2 - Tramadol

Tabelas XV. - Teste de Tukey ao nível de 5% de significância para as médias da medida facial ângulo mandibular-canto da boca.

Grupos	Repetições	Média	Homogenicidade
1	3	8.09	A
2	3	8.20	A

* Letras diferentes denotam diferença estatisticamente significante, ao nível de 5%.

Grupo 1 - Ibuprofeno

Grupo 2 - Tramadol

Tabelas XVI. - Teste de Tukey ao nível de 5% de significância para as médias da medida facial ângulo mandibular-mento.

Grupos	Repetições	Média	Homogenicidade
1	3	10.24	A
2	3	10.29	A

* Letras diferentes denotam diferença estatisticamente significativa, ao nível de 5%.

Grupo 1 - Ibuprofeno

Grupo 2 - Tramadol

Tabelas XVII. - Teste de Tukey ao nível de 5% de significância para as médias da medidas da distância interincisal.

Grupos	Repetições	Média	Homogenicidade
1	3	3.57	A
2	3	3.72	A

* Letras diferentes denotam diferença estatisticamente significativa, ao nível de 5%.

Grupo 1 - Ibuprofeno

Grupo 2 - Tramadol

Tabelas XVIII. - Teste de Tukey ao nível de 5% de significância para as médias da medidas do arco facial.

Grupos	Repetições	Média	Homogenicidade
1	3	4.16	A
2	3	4.46	A

* Letras diferentes denotam diferença estatisticamente significante, ao nível de 5%.

Grupo 1 - Ibuprofeno

Grupo 2 - Tramadol

Os resultados desse teste indicaram que:

1. No pós-operatório, tanto 24 como 48 horas após a cirurgia, os valores da distância ângulo mandibular ao tragos em pacientes submetidos ao tramadol são, em média, maiores do que os valores da mesma distância, em pacientes submetidos ao ibuprofeno.

2. As medidas da distância do ângulo mandibular à asa do nariz são, em média, maiores no pós-operatório para pacientes submetidos ao tramadol.

3. Os valores da distância da medida do ângulo mandibular ao canto da boca são, em média, maiores no pós-operatório, tanto para pacientes submetidos ao tramadol como ao ibuprofeno.

4. As medidas da distância do ângulo mandibular ao mento são, em média, maiores no pós-operatório, tanto para pacientes submetidos ao tramadol como ao ibuprofeno.

5. A distância interincisal é, em média, maior no pré-operatório para os dois tratamentos.

6. As medidas do arco facial são, em média, maiores nos pacientes que usaram tramadol.

A análise de variância das médias das medidas faciais que permitem avaliar o edema e limitação da abertura bucal, são mostradas nas tabelas XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV e XXV.

Tabela XIX. - Análise de variância das médias da medida ângulo mandibular-tragos.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor de F
Pacientes	15	58.01		
Drogas	1	1.37	1.37	13.96**
Tempo	2	0.59	0.29	3.02
Droga X Tratamento	2	0.02	0.01	0.12
Resíduo	75	7.39	0.09	
Total	95	64.41		

Coefficiente de variação = 5.28%

Tabela XX. - Análise de variância das médias da medida ângulo mandibular-canto do olho.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor de F
Pacientes	15	65.08		
Drogas	1	0.36	0.36	2.19
Tempo	2	1.35	0.67	4.10
Droga X Tratamento	2	0.11	0.05	0.35
Resíduo	75	12.40	0.16	
Total	95	79.32		

Coefficiente de variação = 4,29%

Tabela XXI. - Análise de variância das médias da medida ângulo mandibular-asa do nariz.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor de F
Pacientes	15	50.76		
Drogas	1	0.46	0.46	1.79
Tempo	2	5.35	2.67	10.27
Droga X Tratamento	2	0.21	0.10	0.41
Resíduo	75	19.54	0.26	
Total	95	76.35		

Coefficiente de variação = 4,60%

Tabela XXII. - Análise de variância das médias da medida ângulo mandibular-canto da boca.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor de F
Pacientes	15	36.00		
Drogas	1	0.30	0.30	1.19
Tempo	2	6.79	3.39	13.33
Droga X Tratamento	2	0.03	0.01	0.07
Resíduo	75	19.11	0.25	
Total	95	62.25		

Coefficiente de variação = 6.19%

Tabela XXIII. - Análise de variância das médias da medida ângulo mandibular-mento.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor de F
Pacientes	15	19.98		
Drogas	1	0.07	0.07	0.43
Tempo	2	5.40	2.70	15.63
Droga X Tratamento	2	0.005	0.002	0.01
Resíduo	75	12.95	0.17	
Total	95	38.42		

Coefficiente de variação = 4.04%

Tabela XXIV. - Análise de variância das médias da distância interincisal.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor de F
Pacientes	15	70.33		
Drogas	1	0.58	0.58	1.30
Tempo	2	77.77	38.88	86.43
Droga X Tratamento	2	1.38	0.69	1.54
Resíduo	75	33.74	0.44	
Total	95	183.83		

Coefficiente de variação = 18.41%

Tabela XXV. - Análise de variância das médias das medidas do arco facial.

Causas da Variação	G.L.	S.Q.	Q.M.	Valor de F
Pacientes	15	132.43		
Drogas	1	2.22	2.22	3.41
Tempo	2	12.66	6.33	9.74
Droga X Tratamento	2	1.36	0.68	1.04
Resíduo	75	48.72	0.64	
Total	95	197.40		

Coefficiente de variação = 18.69%

Também foram comparados o tempo de latência e o tempo de anestesia, para as duas drogas. As médias apresentadas na tabela XXVI não diferem estatisticamente.

Tabela XXVI. - Variação do tempo de latência e anestesia utilizando o mesma substância (prilocaina 3% com felipressina 0,03U.I./mL) após a utilização de cada medicação analgésica.

VARIÁVEL	IBUPROFENO	TRAMADOL
LATÊNCIA	3,59 minutos	3,44 minutos
DURAÇÃO DA ANESTESIA	4,09 horas	3,66 horas

Os efeitos adversos com o uso das duas drogas foram anotados e estão apresentados nas tabelas XXVII e XXVIII.

Tabela XXVII. - Reações adversas relatadas com o uso de tramadol.

	vômito	náusea	tontura	sonolência	taquicardia	dor de cabeça
PAC.1						
PAC.2				X (3)		X
PAC.3		X	X			
PAC.4		X				
PAC.5						
PAC.6		X (2)	X (2)	X		
PAC.7		X (3)	X	X	X	
PAC.8	X (3)	X	X			
PAC.9						
PAC.10				X		
PAC.11			X			
PAC.12						
PAC.13		X	X			
PAC.14	X (2)	X	X	X		
PAC.15				X		
PAC.16						

() INDICA O NÚMERO DE VEZES DE DETERMINADA REAÇÃO ADVERSA

Tabela XXVIII. - Reações adversas relatadas com o uso de ibuprofeno.

	vômito	asséca	tonlura	sonolência	taquicardia	dores de cabeça
PAC.1						
PAC.2				X (2)		X
PAC.3						
PAC.4						
PAC.5						
PAC.6						
PAC.7						
PAC.8						
PAC.9						
PAC.10		N		X		X
PAC.11						
PAC.12						
PAC.13						
PAC.14						
PAC.15						
PAC.16						

() INDICA O NÚMERO DE VEZES DE DETERMINADA REAÇÃO ADVERSA

6 - DISCUSSÃO

A cirurgia de terceiro molar incluso é muito utilizada como modelo clínico para estudos de eficácia de analgésicos no controle da dor pós-operatória de cirurgia bucal (SEYMOUR & RAWLINS, 1982; LYSELL & ANZÉN, 1992). Este modelo tem características ideais: uma população homogênea; utilização de adultos jovens com boa saúde geral; procedimento eletivo; cirurgia localizada, com técnica precisa e invariável realizada no máximo em 30 minutos; início da dor entre 1 e 3 horas após a cirurgia; 95% dos pacientes necessitam de um ou mais analgésicos; e dor contínua por várias horas (COOPER & BEAVER, 1976).

O modelo (cirurgia bucal) pode ser padronizado em 3 níveis de dor: dor após cirurgia bucal complicada, dor após cirurgia periodontal e dor após exodontia de terceiros molares inclusos (COOPER & BEAVER, 1976). Por resultar em pós-operatório mais intenso, usualmente a cirurgia para exodontia de terceiros molares inclusos é considerada um modelo sensitivo e oportuno para detectar diferenças entre agentes terapêuticos.

SEYMOUR et al., em 1983, relatam haver evidências de que a dor após cirurgia bucal atinge seu nível máximo entre 4 a 6 horas pós-operatórias, sendo assim, a medicação para o controle da dor deve ter ação analgésica eficaz neste período. Nesta pesquisa não foi utilizado o placebo, pois as duas preparações (600 mg de ibuprofeno e 100 mg de tramadol) são bem conhecidas e utilizadas frequentemente, além disto, não é ético o uso de placebo para pacientes que conhecidamente

necessitam de analgesia eficaz. (HABIB et al., 1990). Contudo, a necessidade de placebo em pesquisa de eficácia analgésica foi enfatizada por KEESLING & KEAT (1958). EPSTEIN (1984) acredita que o placebo possa atuar através de efeitos farmacológicos no sistemas de endorfinas e catecolaminas auxiliando no controle da dor. Também o efeito psicológico sobre a expectativa de dor do paciente, podendo sugestionar e relaxar, parece ser importante, auxiliando na avaliação de substâncias analgésicas. Ainda relata que o placebo tem um efeito mais significativo em condições de dor crônica, depressão e ansiedade.

A escala analógica visual (VAS) tem sido usada em estudos para avaliar a eficácia de analgésicos após cirurgia bucal (DAHL et al., 1985; HABIB et al., 1990; LYSELL & ANZÉM, 1992). Diferentes comprimentos de escala tem sido sugerido para VAS em estudos de dor, mas nós seguimos a recomendação de HUSKISSON (1983). A escala do método tradicional, criada por KEELE em 1948, para avaliação da dor ou alívio da dor é simples e descritiva. A dor é definida como severa, moderada, suave e ausente; o alívio da dor pode ser igualmente definida como nenhum, leve (desprezível), moderado e verdadeiro . Este tipo de escala é simples, mas insensível. Pacientes com dor suave devem estar livres da dor para mostrar uma diferença e seria interessante medir mudanças mais sutis. Prefere-se a escala visual devido à sua sensibilidade adicional (HUSKISSON, 1983).

A distribuição da idade e sexo dos pacientes em nosso estudo foi apropriada para a avaliação da dor pós-operatória. A média de idade foi 18 anos e, assim como em outros estudos, apenas realizou-se a exodontia dos terceiros molares inferiores (LYSELL & ROHLIN, 1988; KUGERBERG, 1990; LYSELL & ANZÉN, 1992). Ao contrário do que acredita-se ser mais justo e realista (LYSELL & ANZÉN, 1992), com vários cirurgiões experientes operando os pacientes, em nosso trabalho apenas um cirurgião ficou responsável pela fase experimental do trabalho.

Para a análise estatística dos dados relativos a avaliação de dor (escala visual analógica e consumo de analgésicos) feita pelos pacientes no pós-operatório de duas cirurgias consecutivas, utilizou-se um teste não paramétrico. Não se optou pelo teste t de Student, muito usado nesses casos, porque a variável não é escalar, isto é, não existe relação de escala entre os valores da variável. Por exemplo, se um paciente registra 4 na escala analógica, supõe-se que ele sente mais dor do que outro paciente, que registrou 1. No entanto, não se pode afirmar que o primeiro paciente tem dor 4 vezes maior que o segundo, tendo em vista que os pacientes têm diferentes limiares de dor. Dada a natureza ordinal da variável, optou-se por um teste de ordenação.

A avaliação do aumento do volume facial trouxe alguns problemas. Este aumento trouxe alterações volumétricas tridimensionais. Os métodos utilizados para avaliar este sinal incluem análise fotográfica, arco facial modificado, mensurações lineares, avaliação subjetiva e

outros métodos (HOOLEY & FRANCIS, 1969; MESSER & KELLER, 1975; HOLLAND, 1979; MILES et al., 1985). Nenhuma técnica tem provado ser superior ou mais precisa na análise do aumento volumétrico (LYSELL & ANZÉN, 1992). Em nosso trabalho, preferimos utilizar um arco facial modificado e medidas lineares a partir de pontos de referência na face do paciente, propostas por NEUPERT (1992), o que forneceu dados satisfatórios para quantificar a alteração volumétrica facial.

A limitação de abertura bucal que ocorre após as extrações de terceiros molares inferiores, é conhecida como trismo. Este caracteriza-se por uma contração muscular patológica, produzida por estímulos repetitivos dentro de uma frequência que não permite o relaxamento muscular. Além disto, a redução da abertura bucal é consequente de um mecanismo voluntário onde a limitação da abertura bucal ocorre com o intuito de evitar uma sensação dolorosa (PEDERSEN, 1985). Baseado no trabalho de VAN GOOL et al. (1977), que concluíram que a limitação de abertura bucal decorrente da extração de terceiros molares pode persistir por até três semanas, a diferença de tempo da primeira para a segunda cirurgia foi mais de 22 dias em 14 pacientes, e 14 dias em 2 pacientes. Trismo e dor não interferem na avaliação do aumento de volume facial, mas prejudicam a interpretação e colaboração do paciente. Estas duas variáveis estão interrelacionadas e são consequências do trauma cirúrgico (NEUPERT et al., 1992). Desta maneira, "perdemos" vários pacientes que não retornaram para sua

avaliação. Neste trabalho, como era esperado, ocorreu limitação de abertura bucal no pós-operatório de cada intervenção cirúrgica, quando comparado com as medidas pré-operatórias. Entretanto, não houve uma diferença significativa entre os lados operados nos períodos pós-operatórios de 24 e 48 horas. Isto permite sugerir que, apesar de serem drogas de diferentes ações farmacológicas (AINE e OPIÓIDE), a limitação de abertura bucal se manifestou com grau semelhante.

Uma excelente revisão de analgésicos e controle da dor em cirurgia bucal foi publicada por SEYMOUR & WALTON em 1984. Eles concluíram que muitas substâncias, como 400 mg de ibuprofeno, são eficazes na regressão da dor com poucos efeitos adversos, mas que os opióides utilizados isoladamente não são recomendadas no controle da dor pós-operatória de extrações de terceiros molares inclusos. No entanto, este trabalho revelou, em oposição a SEYMOUR & WALTON (1984) , que o tramadol foi efetivo no controle da dor pós-operatória apesar dos vários efeitos adversos apresentados pelos pacientes.

É aceito que os opióides agem no sistema nervoso central atenuando os sinais da dor (BUDD, 1981), enquanto drogas semelhantes a aspirina agem com inibição periférica da dor, por interferir com a síntese de prostaglandinas seguida ao trauma tecidual (GLENN et al., 1977; DIONNE et al., 1983). A decisão quanto à dose é crucial quando diferentes analgésicos são comparados. A relação dose/efeito da substância analgésica pode ser balanceada levando em consideração a relação dose/efeitos adversos. Nós utilizamos uma

ótima dose para ibuprofeno (600 mg) e o tramadol (100 mg), baseado nos trabalhos de DIONNE et al., 1983; MEHLISCH et al., 1993.

Os efeitos adversos com o tramadol foram semelhantes àqueles vistos com outros opióides (náusea, sonolência, tontura e cefaléia) (DESJARDINS et al., 1993) em pacientes idosos (MACQUAY et al., 1993). Contudo, em nosso estudo, pacientes da faixa etária entre 15 a 35 anos também apresentaram grande quantidade de efeitos adversos quando fizeram uso de tramadol comparados aos efeitos produzidos pelo ibuprofeno no controle da dor pós-operatória. O balanço entre o aumento de eficácia dos opióides *versus* o aumento de efeitos adversos é ainda uma incógnita, mas existem evidências que mostram distintas vantagens para os AINES comparados com os opióides orais (MACQUAY et al., 1993). Em nosso trabalho, observamos pequena vantagem quanto à analgesia pelos AINES, no entanto, houve grande quantidade de efeitos adversos com o uso do tramadol. Ambas as preparações trouxeram bom controle de dor neste estudo. Uma das razões para se administrar opióides em dose única pré-operatória, justifica-se, pois, com altas doses administradas logo após a cirurgia podem interferir com a habilidade motora do paciente (LYSELL & ANZÉN, 1992). O tramadol traz analgesia tão efetiva quanto a codeína, a pentazocina, a meperidina e o propoxifeno (AREND et al., 1978; SCHENCK & AREND, 1978; ROST & SCHENCK, 1978; RICHTER et al., 1980). Com este estudo, prova-se o efeito analgésico de 100 mg pré-operatórios de tramadol mais 50 mg de tramadol pós-operatório por

via oral. Como esperado, a intensidade do efeito analgésico do tramadol, devido a boa absorção, quase corresponde a observada após administração endovenosa, em dose igual (AREND et al., 1978; LINTZ, 1980). A disponibilidade absoluta do tramadol por via oral, em cápsulas, é de cerca de 65% (LINTZ, 1980) considerado boa se compararmos aos analgésicos opiáceos. Os resultados sugerem que 600 mg de ibuprofeno (600 mg pré-operatório e 600 mg de ibuprofeno a cada 6 horas pós-operatório, orientando os pacientes a utilizar a medicação somente diante de processo doloroso), trouxe analgesia, em média, ligeiramente maior que com tramadol, principalmente no segundo dia pós-operatório. No entanto, não houve diferença significativa, quanto a escala analógica visual, registrada pelos pacientes quando aplicado o teste de ordenação "Z". Já com o cálculo do coeficiente de correlação de Spearman, os pacientes que relataram mais ou menos dor no primeiro dia de cirurgia com ibuprofeno, continuaram a relatar mais ou menos dor no primeiro dia de cirurgia com tramadol. O mesmo aconteceu com o primeiro e o segundo dias de cirurgia com tramadol. Por outro lado, o segundo dia com ibuprofeno, não houve coerência das respostas em relação ao primeiro dia com ibuprofeno e segundo dia de tramadol. A escala analógica visual não mostrou ter relação com o número de comprimidos ingeridos e isto pode ser explicado considerando que os pacientes que anotaram mais dor, nem sempre utilizavam mais comprimidos. Isto pode ser observado na tabela XI dos resultados, quando os pacientes fizeram uso do ibuprofeno. Isto, talvez, possa ser explicado pelo ibuprofeno ter trazido mais conforto aos

pacientes que o tramadol em relação aos efeitos adversos, fazendo com que os pacientes fizessem uso, até mesmo preventivo (não por nossa indicação) de dor com ibuprofeno, já que este não trouxe praticamente efeitos adversos, anotando assim menos dor. No entanto com o tramadol, os pacientes preferiram tolerar mais a dor, que utilizar a medicação, tendo em vista que muitos pacientes apresentaram reações adversas leves e moderadas, porém desconfortáveis, fazendo com procurassem evitar o tramadol. Os resultados sugerem, portanto, que 600 mg de ibuprofeno trouxeram melhor analgesia, em média, com menos efeitos adversos que 100 mg de tramadol. Em estudos com doses únicas pré-operatórias, estes resultados são similares (HABIB et al., 1990; McQUAY et al., 1993). Três pacientes pararam de fazer uso de tramadol no segundo dia pós-operatório, por causa dos efeitos adversos e dor excessiva. Nestes casos, o controle da dor foi feito com 750 mg de paracetamol a cada 4 horas (Tylenol 750 mg - Cilag Farmacéutica).

Neste estudo, os passos cirúrgicos foram realizados para igualar o trauma cirúrgico nos dois grupos de pacientes. No entanto, o tempo de cirurgia não é passível de ser controlado, sendo que apenas com dois pacientes o tempo foi muito diferente nas duas cirurgias. Um dos pacientes (paciente nº 7 do apêndice), o tempo da intervenção foi muito menor na primeira cirurgia (utilizado ibuprofeno) que na segunda cirurgia (utilizado tramadol). Este paciente abandonou o trabalho no segundo dia pós-operatório da segunda cirurgia por causa dos

excessivos efeitos colaterais e dor insuportável. Este tempo maior de uma cirurgia para outra poderá explicar a dor excessiva na segunda cirurgia (com tramadol). No entanto, com outro paciente (paciente nº 8 do apêndice), a primeira cirurgia (utilizado ibuprofeno) teve quase o dobro do tempo da segunda cirurgia (utilizado tramadol) e mesmo assim, no segundo dia pós-operatório da segunda cirurgia, o paciente abandonou o trabalho pelos mesmos motivos.

Para a mensuração do edema, foi utilizado um arco facial preconizado por BREYTENBACH (1978) e feitas algumas modificações. Ainda, utilizamos pontos de referências na face para mensuração de medidas lineares preconizadas por NEUPERT et al. (1992). De acordo com o teste de Tukey, tanto para mensurações com arco facial como para as medidas faciais, os pacientes tratados com tramadol apresentaram mais edema, em média. Já com as avaliações lineares faciais, as distâncias ângulo mandibular-tragos e ângulo mandibular-asa do nariz, foram maiores no pós-operatório com tramadol. As outras distâncias (ângulo mandibular-canto da boca; ângulo mandibular-mento; ângulo mandibular-canto do olho) não mostraram diferenças estatísticas. Estas medidas lineares faciais e arco facial, portanto, se justificam quanto à diferença estatística de evolução do edema na comparação tramadol/ibuprofeno.

Os resultados deste trabalho não revelaram diferenças estatisticamente significantes em favor de qualquer das preparações, porém os pacientes que utilizaram tramadol fizeram menos uso da

medicação por relatarem efeitos adversos indesejáveis, fazendo com que suportassem mais a dor.

7 - CONCLUSÕES

Com base na análise e discussão dos resultados, dentro das condições em que se propôs a realizar este trabalho, pode-se concluir que:

1 - Não houve diferença estatisticamente significativa com a analgesia conseguida com o ibuprofeno ou tramadol, nas dosagens empregadas.

2 - Não houve diferença estatisticamente significativa no controle da limitação da abertura bucal com o uso do ibuprofeno ou tramadol, nas doses empregadas.

3 - Houve maior aumento de volume facial (edema) nos pacientes submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores do grupo tramadol, ao nível de 5% de significância, tanto na mensuração com arco facial adaptado quanto nas medidas lineares segundo pontos de referência na face.

4 - Das medições testadas, deve-se optar por 600 mg de ibuprofeno, por promover uma analgesia similar ao tramadol e por apresentar menos reações adversas.

APÊNDICES

APÊNDICE I

NOME DO PACIENTE : F. R. P. D. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 1 (IBUPROFENO)*

PONTOS FACIAIS (em centímetros)	MENSURAÇÃO PRÉ OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS- OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS- OPERATÓRIO
ÂNGULO - TRAGOS	4,8	4,9	4,8
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,8	8,9	8,8
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	9,8	8,9	8,8
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,2	9,9	9,9
ÂNGULO - MENTO	9,8	10,5	10,1
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,1	2,1	2,4
ARCO FACIAL (em centímetros)	1,7	2,5	2,2
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	4,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	9,0		

NOME DO PACIENTE : F. R. P. D. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 1 (TRAMADOL)*

PONTOS FACIAIS (em centímetros)	MENSURAÇÃO PRÉ OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS- OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS- OPERATÓRIO
ÂNGULO - TRAGOS	5,5	5,6	5,6
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,2	9,3	9,3
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,4	11,5	11,5
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,8	8,0	8,2
ÂNGULO - MENTO	10,3	10,5	10,5
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	4,8	2,4	2,5
ARCO FACIAL (em centímetros)	2,9	3,3	3,3
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	8,0		

NOME DO PACIENTE : L. F. O. R. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente n°2 (TRAMADOL)*

	MENSURAÇÃO PRÉ- OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS- OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS- OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	4,8	4,9	4,8
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,8	8,9	8,8
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	9,8	8,9	8,8
ÂNGULO CANTO DA BOCA	9,8	9,9	9,9
ÂNGULO - MENTO	9,8	10,5	10,1
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	3,1	2,1	2,4
ARCO FACIAL (em centímetros)	1,7	2,5	2,2
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	4,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	9,0		

NOME DO PACIENTE : L. F. O. R. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente n°2 (IBUPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRÉ- OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS- OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS- OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,6	5,8	5,4
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,4	8,5	8,5
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	9,6	10,1	10,2
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,3	8,1	8,0
ÂNGULO - MENTO	9,6	10,2	10,2
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	4,1	2,6	2,3
ARCO FACIAL (em centímetros)	4,1	5,1	4,4
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	3,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	12,0		

NOME DO PACIENTE : F. J. B. M. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 3 (TRAMADOL)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,0	5,3	5,0
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,0	8,1	7,9
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	8,5	9,0	8,8
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,0	8,6	9,0
ÂNGULO - MENTO	8,1	10,3	11,0
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	4,0	1,8	2,1
ARCO FACIAL (em centímetros)	2,0	5,1	5,6
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,5		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	8,0		

NOME DO PACIENTE : F. J. B. M. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 3 (IBÚPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	6,2	6,3	6,3
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,6	9,9	10,0
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	10,2	10,9	11,3
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,0	8,6	9,0
ÂNGULO - MENTO	9,7	10,3	11,0
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	3,3	1,8	2,1
ARCO FACIAL (em centímetros)	4,5	5,1	5,6
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	5,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	5,5		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	10,0		

NOME DO PACIENTE : S. R. C. <i>PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 4 (TRAMADOL)</i>			
	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,0	5,0	5,0
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,2	8,2	8,2
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	9,4	9,6	9,6
ÂNGULO CANTO DA BOCA	6,4	6,8	6,8
ÂNGULO - MENTO	8,9	9,1	9,3
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,7	2,3	1,6
ARCO FACIAL (em centímetros)	2,3	2,6	2,8
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	2,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	3,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	11,0		

NOME DO PACIENTE : S. R. C. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 4 (IBUPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	4,8	4,9	4,9
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,0	8,1	8,2
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	9,9	10,3	10,3
ÂNGULO CANTO DA BOCA	6,9	7,1	7,5
ÂNGULO - MENTO	9,4	9,9	10,0
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	6,0	2,0	2,1
ARCO FACIAL (em centímetros)	2,7	2,9	3,2
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	13,0		

NOME DO PACIENTE : A. C. S. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 5 (IBUPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRE-OPERATÓRIO	24 HORAS POS-OPERATÓRIO	48 HORAS POS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	6,5	6,7	6,6
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,9	10,0	9,9
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,5	11,6	11,6
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,5	8,7	8,6
ÂNGULO - MENTO	10,2	10,5	10,5
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,7	5,1	5,7
ARCO FACIAL (em centímetros)	3,6	3,8	3,7
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	4,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	11,0		

NOME DO PACIENTE : A. C. S. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 5 (TRAMADOL)*

	MENSURAÇÃO PRE-OPERATÓRIO	24 HORAS POS-OPERATÓRIO	48 HORAS POS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	7,6	7,8	7,6
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	10,8	11,0	10,8
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,3	12,0	12,0
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,3	8,6	8,6
ÂNGULO - MENTO	9,5	9,9	9,8
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,9	5,5	3,0
ARCO FACIAL (em centímetros)	3,5	4,6	4,5
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	4,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	9,0		

NOME DO PACIENTE : A. S. PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 6 (IBUPROFENO)

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	6,3	6,3	6,3
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,3	9,4	9,6
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,5	11,6	11,6
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,1	8,6	8,6
ÂNGULO - MENTO	10,3	11,3	11,3
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,2	3,2	3,9
ARCO FACIAL (em centímetros)	4,3	4,9	4,8
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,5		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	6,0		

NOME DO PACIENTE : A. S. SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 6 (TRAMADOL)

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	6,9	6,9	7,0
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,2	9,7	9,4
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	10,7	12,0	11,3
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,5	8,6	8,4
ÂNGULO - MENTO	10,0	10,5	10,5
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	4,6	2,3	2,3
ARCO FACIAL (em centímetros)	4,4	6,5	6,4
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	7,0		

NOME DO PACIENTE : C. A. K. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 7 (IBUPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS POS-OPERATÓRIO	48 HORAS POS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	6,1	6,5	6,4
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	10,0	10,3	10,3
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	10,4	10,9	11,0
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,1	8,4	8,5
ÂNGULO - MENTO	9,0	9,4	9,4
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,0	2,5	2,9
ARCO FACIAL (em centímetros)	3,6	3,9	3,6
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,5		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	11,0		

NOME DO PACIENTE : C. A. K. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 7 (TRAMADOL)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS POS-OPERATÓRIO	48 HORAS POS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	6,8	6,9	6,9
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	11,4	11,7	11,8
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,8	12,2	12,2
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,1	8,6	8,5
ÂNGULO - MENTO	10,2	10,5	10,6
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,1	2,3	2,1
ARCO FACIAL (em centímetros)	5,5	6,6	6,6
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	5,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	1,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	20,0		

NOME DO PACIENTE : R. A. M. T. PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 8 (IBUPROFENO)

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	6,2	6,2	6,2
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,5	9,9	9,9
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	10,8	11,2	11,5
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,6	7,9	7,9
ÂNGULO - MENTO	9,5	9,9	10,0
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,6	5,2	5,6
ARCO FACIAL (em centímetros)	5,2	5,5	5,7
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	7,0		

NOME DO PACIENTE : R. A. M. T. SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 8 (TRAMADOL)

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,7	5,7	5,7
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,6	9,7	9,7
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,3	11,7	11,6
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,3	8,2	8,0
ÂNGULO - MENTO	10,0	10,4	10,2
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,6	4,1	4,6
ARCO FACIAL (em centímetros)	5,0	6,5	6,1
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	4,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	4,0		

NOME DO PACIENTE : A. O. SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº9 (IBUPROFENO)

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS POS-OPERATÓRIO	48 HORAS POS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,1	6,0	6,0
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,1	9,2	9,2
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	10,0	10,4	10,5
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,0	8,3	8,5
ÂNGULO - MENTO	10,2	10,5	10,5
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	4,8	2,9	2,8
ARCO FACIAL (em centímetros)	2,1	2,6	2,6
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	S		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	3,0		

NOME DO PACIENTE : A. O. PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº9 (TRAMADOL)

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS POS-OPERATÓRIO	48 HORAS POS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,0	5,3	5,3
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,4	8,8	8,8
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	10,2	10,5	10,7
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,4	8,0	8,0
ÂNGULO - MENTO	10,2	10,5	10,5
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,4	2,6	2,4
ARCO FACIAL (em centímetros)	2,5	3,3	3,3
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	3,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	4,0		

NOME DO PACIENTE : C. D. L. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 10 (IBUPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,5	5,7	5,5
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,0	9,0	8,9
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	10,3	10,5	10,4
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,3	7,8	7,7
ÂNGULO - MENTO	9,8	10,3	10,3
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	4,9	3,4	3,6
ARCO FACIAL (em centímetros)	3,8	4,2	4,4
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	2,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	5,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	7,0		

NOME DO PACIENTE : C. D. L. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 10 (TRAMADOL)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,7	5,7	5,8
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	10,1	10,2	10,4
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,4	11,6	11,5
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,3	9,3	9,3
ÂNGULO - MENTO	10,0	10,5	10,9
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,0	2,1	1,8
ARCO FACIAL (em centímetros)	3,1	4,0	4,6
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	4,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	7,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	9,0		

NOME DO PACIENTE : P. A. O. V. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 11 (IBUPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS POS-OPERATÓRIO	48 HORAS POS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	4,9	4,9	4,9
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,9	9,4	9,3
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,4	11,7	11,7
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,9	8,9	8,8
ÂNGULO - MENTO	10,0	10,8	10,6
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	6,1	2,8	2,6
ARCO FACIAL (em centímetros)	3,1	3,6	3,5
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	2,0		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	5,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	8,0		

NOME DO PACIENTE : P. A. O. V. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 11 (TRAMADOL)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS POS-OPERATÓRIO	48 HORAS POS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,2	5,8	5,4
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,1	8,9	9,2
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	9,9	10,7	10,7
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,1	7,6	7,4
ÂNGULO - MENTO	9,1	9,5	9,3
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,5	3,3	2,7
ARCO FACIAL (em centímetros)	2,6	3,1	3,1
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	2,0		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	3,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	6,0		

NOME DO PACIENTE : R. F. P. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 12 (IBUPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	6,8	6,9	6,8
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	10,4	10,6	10,6
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,5	12,0	12,1
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,8	8,5	8,9
ÂNGULO - MENTO	10,3	10,6	10,6
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	6,0	3,4	3,5
ARCO FACIAL (em centímetros)	2,6	3,3	3,4
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	8,0		

NOME DO PACIENTE : R. F. P. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 12 (TRAMADOL)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	7,3	7,3	7,3
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	10,2	10,2	10,2
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	10,1	11,1	11,4
ÂNGULO CANTO DA BOCA	10,1	11,0	11,0
ÂNGULO - MENTO	10,3	10,6	10,6
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,4	4,1	4,8
ARCO FACIAL (em centímetros)	5,5	5,9	5,6
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	S		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,5		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	6,0		

NOME DO PACIENTE : G. V. PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 13 (IBUPROFENO)

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,4	5,5	5,4
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,0	9,4	9,1
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	10,5	10,9	10,8
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,6	8,1	8,1
ÂNGULO - MENTO	10,0	10,4	10,3
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	4,3	2,1	2,6
ARCO FACIAL (em centímetros)	3,3	3,8	3,8
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,5		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,5		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	9,0		

NOME DO PACIENTE : G. V. SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 13 (TRAMADOL)

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,9	6,0	5,9
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,9	8,9	8,9
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	9,9	10,5	10,6
ÂNGULO CANTO DA BOCA	6,7	7,5	7,5
ÂNGULO - MENTO	9,4	10,1	9,9
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	3,2	1,5	1,1
ARCO FACIAL (em centímetros)	4,5	6,0	5,8
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	5,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	3,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	8,0		

NOME DO PACIENTE : S. C. P. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 14 (TRAMADOL)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	6,2	6,2	6,2
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,6	9,7	9,7
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,8	11,8	12,0
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,6	7,9	8,0
ÂNGULO - MENTO	10,1	10,4	10,4
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,5	4,7	4,7
ARCO FACIAL (em centímetros)	4,4	4,7	4,8
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	2,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	2,5		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	5,0		

NOME DO PACIENTE : S. C. P. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 14 (IBUPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,6	5,7	5,7
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,2	9,3	9,3
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	10,7	11,6	11,7
ÂNGULO CANTO DA BOCA	7,6	7,9	8,0
ÂNGULO - MENTO	10,3	10,7	10,7
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	5,1	3,9	3,9
ARCO FACIAL (em centímetros)	5,0	5,5	5,7
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	4,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	3,5		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	9,0		

NOME DO PACIENTE : R. C. C. A. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 15 (TRAMADOL)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	4,6	4,6	4,6
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	8,7	8,9	8,9
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,7	11,8	12,2
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,6	8,8	8,9
ÂNGULO - MENTO	10,8	11,1	11,2
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	4,2	1,8	1,9
ARCO FACIAL (em centímetros)	4,2	4,8	4,9
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	4,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,5		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	2,0		

NOME DO PACIENTE : R. C. C. A. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 15 (IBUPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	5,0	5,0	5,0
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	9,0	9,0	9,0
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	11,7	11,9	11,7
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,2	9,2	8,8
ÂNGULO - MENTO	10,4	11,0	10,8
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	2,5	1,8	1,8
ARCO FACIAL (em centímetros)	4,9	5,9	5,4
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	4,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	4,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	3,0		

NOME DO PACIENTE : R. T. I. *PRIMEIRA CIRURGIA- paciente nº 16 (IBUPROFENO)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	7,1	7,1	7,1
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	10,7	10,9	10,7
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	12,2	12,5	12,5
ÂNGULO CANTO DA BOCA	8,2	8,6	8,6
ÂNGULO - MENTO	10,9	11,2	11,1
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	4,1	4,1	4,1
ARCO FACIAL (em centímetros)	6,5	7,1	6,9
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	5,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	3,0		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	6,0		

NOME DO PACIENTE : R. T. I. *SEGUNDA CIRURGIA- paciente nº 16 (TRAMADOL)*

	MENSURAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIO	24 HORAS PÓS-OPERATÓRIO	48 HORAS PÓS-OPERATÓRIO
PONTOS FACIAIS (em centímetros)			
ÂNGULO - TRAGOS	7,4	7,9	7,6
ÂNGULO - CANTO DO OLHO	11,1	11,2	11,2
ÂNGULO - ASA DO NARIZ	12,8	13,4	13,3
ÂNGULO CANTO DA BOCA	9,3	9,4	9,3
ÂNGULO - MENTO	11,8	12,0	11,8
DISTÂNCIA INTERINCISAL (em centímetros)	4,5	4,3	4,3
ARCO FACIAL (em centímetros)	7,0	7,4	7,3
QUANTIDADES DE TUBETES ANESTÉSICOS	1,5		
TEMPO DE LATÊNCIA (em minutos)	3,0		
REFLUXO (positivo ou negativo)	N		
TEMPO DE ANESTESIA (em horas)	3,5		
TEMPO DE CIRURGIA (em minutos)	5,0		

APÊNDICE II

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA-UNICAMP
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA INTEGRADA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CIRURGIA E
TRAUMATOLOGIA BUCO MAXILO FACIAL**

**INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO
PARA PESQUISA CLÍNICA**

VOLUNTÁRIO-----

As informações contidas neste prontuário foram fornecidas pelo Professor Márcio de Moraes e Professor Dr. Ronaldo Célio Mariano, objetivando formar acordo, por escrito, mediante o qual o indivíduo, parte integrante da 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 COMPARATIVO SOBRE A EFICÁCIA DE DUAS DROGAS DE AÇÃO ANALGÉSICA (TRAMADOL E IBUPROFENO) APÓS EXTRAÇÃO DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES INCLUSOS.

II - PROPOSIÇÃO

O propósito deste trabalho é comparar, clinicamente, a eficácia de duas drogas de ação analgésica no controle da dor, edema e trismo após extração de terceiros molares inferiores inclusos bilateralmente e em posição mesioangular.

A. TRAMADOL 100 mg (TRAMAL - Farmitália Carlo Erba S/A)

B. IBUPROFENO 600 mg (MOTRIN - Upjohn)

III - JUSTIFICATIVA

A eficácia destas substâncias no controle da dor, edema e trismo após extração de terceiros molares não se encontra bem estabelecida na literatura. Da mesma maneira, estas drogas são pouco utilizadas pelos cirurgiões dentistas no Brasil. Procurar-se-á estabelecer se esta substância, e em qual dose, é efetiva no controle dos sinais e sintomas indesejáveis causados pela extração de terceiros molares inferiores inclusos.

IV - PROCEDIMENTO DO EXPERIMENTO

Serão utilizados pacientes com indicação para extração de terceiros molares inferiores inclusos, que não apresentem nenhuma contra-indicação de ordem local, sistêmica ou quanto ao uso dos medicamentos em estudo. Na primeira cirurgia (que poderá ser realizada primeiramente no lado inferior direito ou esquerdo) o paciente irá fazer uso de uma das doses da substância que lhe será fornecida por uma terceira pessoa, de forma que paciente e cirurgião não saibam qual dos medicamentos lhe foi fornecida. O procedimento se repetirá na segunda e última cirurgia. No pós-operatório das duas cirurgias, será fornecido ao paciente a droga utilizada pré-operatoriamente, para o controle da dor pós-operatória, ficando o paciente orientado a utilizá-las se houver dor.

A dor pós-operatória será mensurada através da avaliação da variação do volume facial com a utilização de um arco facial e da distância entre pontos de referência na face, do consumo de analgésicos e pela limitação da abertura bucal com o uso de um paquímetro também no pré e pós-operatório.

V - DESCONFORTO OU RISCOS ESPERADOS

Apesar dos trabalhos de referência trazerem controvérsias, os riscos estabelecidos e relatados com maior frequência são alterações gastrintestinais. No entanto, os autores são unânimes em ressaltar a baixa incidência destas reações indesejáveis.

VI - BENEFÍCIOS DO EXPERIMENTO

A utilização de novas substâncias no controle do desconforto após extração de terceiros molares é objeto de constantes pesquisas em todo mundo. A utilização do Tramadol em Odontologia foi pouco explorada e a dose necessária e eficiente ainda é uma controvérsia, contudo em outras áreas da Medicina vem sendo empregada com sucesso. Já a utilização do ibuprofeno, foi bastante explorada e a associação com outras drogas, trouxe efeitos adversos indesejáveis. Desta maneira, pretendemos estabelecer o uso do ibuprofeno isoladamente, sendo esta droga amplamente utilizada em Odontologia na América do Norte.

VII - INFORMAÇÕES

O voluntário tem a garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida à cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa.

Também os pesquisadores supra-citados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a participação do indivíduo no experimento.

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 pelo Professores Márcio de Moraes e Ronaldo Célio Mariano, 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: _____

SUMMARY

The aim of this study was to compare clinically the efficiency of two analgesics substances (Ibuprofen - 600 mg and Tramadol - 100 mg), which were administered in a pre-surgical unique dose for pain control of the swelling and buccal opening limitation, after impacted inferior third molar extraction. Sixteen adult patients from Unicamp (Piracicaba Dental School) were selected. All of them had impacted bilateral mandibular third molar, with indicated extraction and presenting similar teeth position. They were given drugs aleatorily at the first and second surgery. The edema was analysed through modified facial bow and also through facial references point variation. The buccal opening was analysed through measuring the incisal distance. Pain, through a visual analogical scale. The adverse events were written down by the patients. These measurements were registered within 24 and 48 hour - post-surgical periods.

The results showed that in two out five facial point variation measurements, Tramadol presented more swelling. For facial bow evaluation, Tramadol presented more swelling. As for as trismus and pain were concerned, the differences between the drugs were not significative; nevertheless, when the patients used Tramadol, they presented more adverses effects.

Taking theses results into account, we can conclude that the usage of Tramadol 100 mg and Ibuprofen 600 mg did not present any

differences as to buccal opening limitation and pain. About swelling, however, Ibuprofen presented better results. In addition, the usage of Tramadol presented more adverse effects.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

Adams SS, McCollough KF, Nicholson JS: The pharmacological properties of ibuprofen and anti-inflammatory analgesic and anti-pyretic agent. *Arch Int Pharmacol Clyn Ther* 178:115, 1969.

Ades A, Joondeph D, Lettle R, Chapko M: A long-term study of the relationship of third molars to changes in the mandibular dental arch. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 97:323, 1990.

Agerberg G: On mandibular dysfunction and mobility. *UMECI University Odontological Dissertations Abstracts* 3:16, 1974.

Ahlström V, Baskshi R, Nilsson P, Wahlander L: The analgesic efficacy of diclofenac dispersible and ibuprofen in postoperative pain after dental extraction. *Eur J Clin Pharmacol* 44:587, 1993.

Al-Khateeb T, El-Marsa FA, Butler N: The relationship between the indications for the surgical removal of impacted third molars and the incidence of alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg* 49: 141, 1991.

Alling CC 3rd, Catone GA: Management of impacted teeth. *J Oral Maxillofac Surg* 51:3, 1993 [Suppl. 1].

Archer WH: Surgical treatment of oral cysts. *Trans Congr Int Oral Surg* 152, 1967.

* De acordo com as normas da *Journal Oral Maxillofac. Surgery*

Arend I, von Arnim B, Nijssen J, Schueele J, Flohé L: Tramadol and pentazocine - a double blind crossover comparisson. *Arzneimittelforsechung* [Germany article] [English abstract] 28, 199, 1978.

Avellanal CD: *Cirurgia Odontomaxilar*. Ed. Ediar, vol XI Buenos Aires, 1946

Bakshi R, Frenkel G, Dietle NG, Meurer-Witt B, Scheider B, Sinterhauf U: A placebo-controlled comparative evaluation of diclofenac dispersible versus ibuprofen in posoperative pain after third molar surgery. *J Clin Pharmacol* 34:225, 1994.

Beaver WT: Aspirin and acetaminophen as constituents of analgesic combinations. *Arch Int Med* 141:293, 1981.

Birn H: Kinin and pain in dry socket. *Int J Oral Surg* 1:34, 1972.

Bjork A, Jensen E, Palling M: Mandibular growth and third molar impaction. *Acta Odonto Scand* 14:231, 1956

Breytenbach HS: Objective measurement of post-operative swelling. *Int J Oral Surg* 7:386, 1978.

Brown P, Mehlich DR, Minn F: Tramadol hydrochloride: Efficacy compared to codeine sulfate acetoaminophem with dextropropoxyphene and placebo in dental extraction pain. *Eur J Pharmacol* 4:183, 1990.

Brown P, Mehlisch DR, Minn F: Analgesic oral efficacy of tramadol HCL in pain from oral surgery. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics* 121:18, 1992.

Bruce RA, Frederickson GC, Small GS: Age of patients and morbidity associated with mandibular third molar surgery. *Journal American Dental Association* 101:240, 1980.

Budd K: Analgesic drugs. *Pharmacol Therap* 12:575, 1981.

Bysted T H, Norderam A: Effect of methylprednisolone on complications after removal of impacted third molars. *Swed Dent J* 9: 65, 1985.

Campbell NI: Analgesic side effects and minor surgery: which analgesic for minor and day case surgery? *Br J Anaesthesia* 64: 617, 1990.

Carson JL, Strom BL, Soper KA: The association of non-steroidal antiinflammatory drugs with upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 147:85, 1987.

Carson SL, Bolognese RJ: Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. *J Reprod Med* 20:246, 1978.

Cashman J, McNulty G: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management. Mechanisms of action and rationale for optimum use. *Drugs* 49:51, 1995.

Collar TL, Luthy C, Dayer P: Multinodal analgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther* 53: 223, 1993.

Collins M, Young I, Sweeney P, Fenn GC, Stratford ME, Wilson A, Harris M: The effect of tramadol on dento-alveolar surgical pain. *Br J Oral Maxillofac Surg* 35: 54, 1997.

Cooper SA: Models for clinical assessment of oral analgesis. *Am J Med* 75(suppl. 5a):24, 1983.

Cooper SA: Five studies on ibuprofen for post-surgical pain. *Am J Med* suppl. 13(1a.):70,1984.

Cooper SA , Beaver WI: A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin Pharmacol Ther* 20:245, 1976.

Cooper SH, Needle SE, Krueger GO: Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surg* 35:889, 1977.

Cooper SA, Schachiel BP, Goldman G, Gelb S, Cohn P: Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 29:1026, 1989.

Corruccini RS: An epidemiologic transition in dental occlusion in world populations. *Am J Orthod* 86:419, 1989.

Dachi SF, Howell FV: A survey of 3, 874 routine full mouth radiographs II: A study of impacted teeth. *Oral Surgery* 14:1165, 1961.

Dahl E, Feldmann G, Jonsson E: Acetylsalicylic acid compared with acetylsalicylic acid plus codeine as postoperative analgesics after removal of impacted mandibular third molars. *Swed Dent J* 9:207, 1985.

Day RO, Brooks PM: Variations in response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol* 23:655, 1987.

Desjardins PJ, Irampour B, Handleman S, Techenor I, Shulter A, Minn F: Analgesic efficacy of tramadol in dental pain. *Clinical Pharmacol and Therap* 53:223, 1993.

Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Bunckingham BB: Suppression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo acetaminophen and acetaminophen plus codeine. *J Clin Pharmacol* 23:37, 1983.

Dionne RA, Cooper SA: Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 45:851, 1978.

Dionne RA, Wirdzek PR, Fox PC: Suppression of postoperative pain by the combination of a nonsteroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen, and a long-acting local anesthetic etidocaine. *J Am Dental Assoc* 108:598, 1984.

Dray A, Bevan S: Inflammation and hyperalgesia: The team effort *Trends Pharm Sci* 14:287, 1993.

Dresser H: Pharmacologisches uber aspirin (Acetylsalicyl-saure).
Pfluger's Gesamte Physical Menschen Tiere 76:396, 1899 (apud).

Drug Ther Bull: Which NSAID ? [Editorial] 25:81, 1978.

Dwyer PS, Jones I: The BNF and efficacy of compound analgesic
preparations. Pharmac J 229:338, 1982.

Eliasson S, Heimdahl A, Nordenram A: Pathological changes related to
long term impaction of third molars: a radiographic study. Int J Oral
Maxillofac Surg 18:210, 1989.

Epstein JB: The placebo effected. J A D A 109:71, 1984.

Ferreira SH: Prostaglandins aspirin like drugs and analgesia. Nature
New Biol 240:200, 1972.

Ferreira SH, Moncada S, Vane JR: Indomethacin and aspirin abolish
prostaglandin release from spleen. Nature 231:237, 1971.

Ferreira SH, Nakamura M, De Abreu Castro MS: The hyperalgesic
effects of prostacyclin and prostaglandin E2. Prostaglandins
16:31,1978.

Flick K, Frankus E, Frederichs E: Arzneim Forsch Drug Res 28:107,
1978.

Flohé L, Arend I, Cogal A, Richter W, Simon W: Clinical study on the dependence development in long-term administration of tramadol. *Arzneimittelforschung* 28:213, 1978.

Flower RJ: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol Rev* 26:33, 1974.

Flower RJ, Moncada S, Vane JR: Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A: eds. *The Pharmacological op. Cit ref.* 168: 674, 1985.

Frame JW, Fisher SE, Pickvance NT, Skene AM: A double-blind placebo-controlled comparison of three ibuprofen/ codeine combinations and aspirin. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 24:122, 1986.

Fuchs FD, Nannamacher L: *Fundamentos da Terapêutica Racional.* Ed Guanabara Koogan 138, 1992.

Garcia RI, Chauncey HA: The eruption of third molars in adults: A 10 year longitudinal study. *Oral Surgery* 68:9, 1989.

Giles AD, Pickvance N J: Combination analgesia following oral surgery. A double blind comparison of ibuprofen codeine phosphate and two combination ratios. *Clin Trials J* 22:300,1985.

Glenn EM, Bowman BJ, Rohloff NA: Anti-inflammatory and P.G. inhibitory effects of phenacetin and acetaminophen. *Agents Actions* 7:513, 1977.

Goldberg MH, Nemerich AN, Marco WP: Complications after mandibular third molar surgery: a statistical analysis of 500 consecutive procedures in private practice. *J American Dental Assoc* 3:277, 1985.

Grennan DM, Harons I, Siddqui M: Dose-response study with ibuprofen in rheumatoid arthritis: clinical and pharmacokinetic findings. *Br J Clin Pharmacol* 18:311, 1983.

Guralnick W: Third molar surgery. *Br Dent J* 156:389, 1984.

Habib S, Mathews RW, Scully C, Path MRC, Shepherd JP: A study of the comparative efficacy of four common analgesics in the control of postsurgical dental pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70:559, 1990.

Harris K: The role of prostaglandins in the of renal function [editorial]. *Br J Anaesthe* 69:233, 1992.

Hersh EV, Cooper S, Betts N, Wendell D, Macaffe K, Quinn P, Lamp C, Gaston G, Bergman S, Henry E: Singel dose and multidose analgesic study of ibuprofen and meclofenamate sodium after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76:680, 1993.

Hill CM, Carrol MJ, Giles AD, Pickvance N: Ibuprofen given pre and post-operative by for the relief of pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 16:420, 1987.

Holland CS: The development of a method of assessing swelling following third molar surgery. *Br J Oral Surg* 17:104, 1979.

Hooley JR, Francis FH: Betamethasone in traumatic oral surgery. *J Oral Surg* 27:398, 1969.

Huffman, G.G. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars. *J. Oral Surg* 35:198, 1977.

Huskisson EC: Visual analogue scales pain measurement and assessment. In: Melzack R: *Pain Measurement and Assessment* ed. New York, Raven Press 33, 1983.

Inghan JM, Partenoy RK: Drugs in the treatment of pain: NSAIDs and opioids. *Curr Opin Anaesthesiol* 6:838, 1993.

Jurna I, Bruce K: Central effect of the non-steroid anti-inflammatory agents, indometacin, ibuprofen and diclofenac, determined in C fibre-evoked activity in single neurones of the rat thalamus. *Pain* 41:71, 1990.

Keele K.D. *Lancet* 2:6, 1948 (apud)

→ Keesling R, Keat AS: The efficacy of a placebo and several analgesics in the treatment of pain of alveolar osteitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 11:736, 1958.

Krueger H, Muller-Limmrth W: Algo-pupillometric investigation of the analgesic effect of tramadol. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 28:176, 1978.

Kugelberg CF: Impacted lower third molars and periodontal health. An epidemiological, methodological, retrospective and prospective clinical, study. *Swed Dent J suppl*, 1990.

Kugelberg C, Ahlstron U, Ericson S, Hugson A, Kvint S: Periodontal healing after impacted lower third molar surgery in adolescents and adults. *Int J Oral Maxillofac Surgery* 20:18, 1991.

Lands WEM: Action of anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2:78, 1981.

Lanza FL, Royer Jr GL, Nelson RS: The effects of ibuprofen, indomethacin, aspirin naproxen and placebo on the gastric mucosa of normal volunteers. *Digest Dis Sci* 24:823, 1979.

Laskin DM: Evaluation of the molar problems. *J American Dental Assoc* 82:824, 1971.

Levine JD, Gordon NC, Smith R, Fields H: Analgesic response to morphine and placebo in individuals with postoperative pain. *Pain* 10:379, 1981.

Lindqvist B, Thilander B: Extraction of third molars in cases of anticipated crowding in the lower jaw. *Am J Orthod* 81:130, 1982.

Linerberg W: The clinical evaluation of dexamethasone in oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 20:6, 1965.

Lintz W: Navy. Schmiedeberg's. *Arc. Pharmacol. (suppl)*, 53:313, 1980.

Lokken P, Olsen I, Bruaset I: Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation, a test with ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol* 8:209, 1975.

Lysell L, Anzèn B: Pain control after third molar surgery a comparative study of ibuprofen (Ibumetin) and a paracetamol/codeine combination (Citodon). *Swed Dent J* 16:151, 1992.

Lysell L, Rohlin M: A study of indications used for removal of the mandibular third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg* 17:161, 1988.

Macgregor AJ: The impacted lower wisdom tooth. Oxford: University Press 110-114, 1985.

Malmberg AB, Yaksh TL: Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance receptor blocked by spinal cyclo-oxygenase inhibition. *Science* 257:176, 1992.

McQuay HJ, Carrol D, Ghest PG, Robson S, Wiffen PJ, Juniper RP: A multiple dose comparison of ibuprofen and dihydrocodeine after third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 31:95, 1993.

Mehlisch DR, Brown P, Lefner A, Minn F: Tramadol hydrochloride. Short term efficacy in pain following dental surgery. *Clin Pharmacol & Therap* 53:223, 1993.

Mercier P, Precious D: Risks and benefits of removal of impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 21:17, 1992.

Messer EJ, Keller JJ: The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 40:594, 1975.

Milles M, Desjardins PJ, Pawel HE: The facial plethysmograph: a new instrument to measure facial swelling volumetrically. *J Oral Maxillofac Surg* 43:346, 1985.

Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL: The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 48:945, 1990.

➤ Neupert EA 3rd, Lee JW, Philput CR, Gordon JR: Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 50:1177, 1992 [discussion 1182].

NIH Consensus development conference on removal of third molars. *J Oral Surg* 38:235, 1979.

Nitzan D, Kern T, Marmary Y: Does an impacted tooth cause root resorption of the adjacent one? *Oral Surgery* 51:221, 1981.

Nordenran A, Hultin M, Kjellman O, Ramstrom G: Indications for surgical removal of the mandibular third molar study of 2.630 cases. *Swed Dent J* 11:23, 1987.

➤ Novak F, Stubbs SS, Seckmsn CC, Hearron MS: Effects of a single large intravenous dose of methylprednisolone sodium succinate. *Clin Pharm Ther* 11:711, 1970.

O'Callaghan CA, Andrews PA, Oggi CS: Renal disease and use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 308:110, 1994.

Oberman M, Horowitz I, Raymond I: Accidental displacement of maxillary third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg* 15:756, 1986.

Pedersen A: Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery. A double-blind, controlled trial with bilateral oral surgery. *Int J Oral Surg* 14:235, 1985.

▷ Pell GS, Gregori GT: A classification of impacted mandibular third molar. *J Dent Educat* 1:157, 1937.

Perkhhouse JR: Simple analgesic. *Drugs* 10:366, 1975.

Preston KL, Jasinski DR, Testa M: Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 27:7, 1991.

Preston SJ, Arnold MH, Beller EM: Variability in response to non-steroidal anti-inflammatory analgesics: evidence from controlled clinical therapeutic trial of flurbiprofen in rheumaoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 26:759, 1988.

Rantanen A: The age of eruption of third molar teeth. *Acta Odont Scand* 25: Suppl 48, 1961.

Regezi JA, Ken DA, Courtnex RM: Odontogenic tumors: analysis of 706 cases. *J Oral Surg* 36: 771, 1978.

Richter N, Flohè L, Giertz H: Clinical evaluation of denepende liability of tramadol (abstract). *Narinyum Schmiedibergs Arch Pharmacol* 313(suppl.):62, 1980. (apud)

Richter W, Arend I, Giertz H: Tramadol and pentazocine in a clinical doubel blind crossover comparison (german article, english abstract). *Arzneimittelforsechung* 28:119, 1978 (apud).

Rome LH, Lands WEM: Structural requirements for time dependent inhibition of prostaglandin biosynthesis by ant-inflammatory drugs. Proc Natl Acad Sc USA 72:4863, 1975 (apud).

△ Ross R, White C: Evaluation of hydrocortisone in prevention of postoperative complications after oral surgery. J Oral Surg 16:220, 1958.

Sato S, Yoshinari Y, Murai S, Hatakaeyama Y, Orikasa M, Suzuki Y: Some aspects of third molars with regard to the development of malocclusions. Kanagawa Shigaku. 25:99, 1990.

Schenke EG, Arend I: The effect of tramadol in the open clinical study. (German article, English abstract). Arzneimittelforschung. 28(1a):209, 1978 (apud).

Scott DL, Roden S, Marshall T: Variations in respons to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br Clin Pharmacol 14:691, 1982.

Scwarze CM: The influence of third molar germectomy: a comparative long term study. Cook, J.T., ed. Trans 3rd. Inter Orthodontic Congress London: Staples. 551, 1974 (apud).

△ Seymour RA, Blair GS, Wyatt FAR: Post-operative dental pain and analgesic efficacy. part II. Analgesic usage and efficacy after dental surgery. Br J Oral Surgery 21:298, 1983.

7 Seymour RA, Rawlins MDE: Efficacy and pharmacokinetics of aspirin in post-operative dental pain. *Br J Clin Pharmacol.* 13:807, 1982.

A Seymour RA, Walton JG: Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg* 13:457, 1984.

Shanley SS: The influence of mandibular third molars on mandibular anterior teeth. *Am J Orthod* 48:786, 1962.

Shear M, Sing S: Age standardized incidence rates of ameloblastomas and dentigerous cysts on the witwatersrand. *Community Dent Oral Epidemiol.* 6:195, 1978. (apud)

Soll AH, Weinstein WM, Kursta J: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 114:307, 1991.

Stephens RG, Kogon SL, Reid JA: The unerupted or impacted third molar: a critical appraisal of its pathologic potential. *J Canadian Dental Ass* 55:201, 1989.

Sunshine A, Olson NZ, Zigelboin I, DeCastro A, Minn FL: Analgesic oral efficacy of tramadol hydrochloride in postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 6:740, 1992.

Tortamano N: *Guia terapêutico Odontológico.* 11.ed. São Paulo: Ed. Santos, 1995.

Troullos E, Hagreaves RM, Butler DP, Dionne RA: Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 48:945, 1990.

UK Committee on safety of medicine and the medicines control agency: Relative safety of oral non-aspirin NSAIDs. *Current Problems Pharmacocovig* 20:9, 1994.

Van Gool AV, Ten Bosch JJ, Boering G: Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molars. *Int J Oral Surg* 6:29, 1977.

Vane JR, Ferreira SH: Handbook of pharmacology. Berlin, Springer-Verlag 223-254; 348-398; 598-634, 1979.

Vane JR, Flower RJ, Botting RM: The mechanism of action of aspirin. in: Vane JR, Botting RM eds. *Aspirin and other salicylates*. London: Chapman & Hall Medical, 1992.

Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nature (new Biol.)* 231:232, 1971.

Vane JR: The mode of action of aspirin and similar compounds. *J Allergy Clin Immunol*. 58:691, 1976.

Vane JR, Botting RM: The mode of action of anti-inflammatory drugs. *Pstgrad Med J* 66(suppl):2, 1990.

Vogel W, Burchardi H, Sihler K, Valic L: The respiratory and circulatory effects of tramadol. *Arzneimittelforschung* 28: 183, 1978.

Walan A, Bader JP, Clasinn M: Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 320:69, 1989.

Walker J, Kay LW: Postoperative jaw pain-floctafenine versus dehydrocodeine. *Int J Oral Surg* 6:256, 1977.

Walton GM, Rood JP: A comparison of ibuprofen and ibuprofen-codeine combination in the relief of post-operative oral surgery pain. *Br Dent J* 169:245, 1990.

Weir JC, Davenport WD, Skinner RL: Diagnostic and epidemiologic survey of 15,783 oral lesions. *J American Dental Ass* 115:439, 1987.

Whelton A, Stout RL, Spilman PS: Renal effects of ibuprofen, piroxicam and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. *Ann Intern Med* 112:568, 1990.

Wiler JC, de Brouckner T, Bussel B: Central analgesic effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal mechanism in a double-blind and cross-over study. *Pain* 38:1, 1989.

Williams TJ: Prostaglandins E₂, prostaglandin I₂ and the vascular changes in inflammation. *Br J Pharmacol*. 65:517, 1979.

Willamson LW, Larson EL, Osbarn DB: Hypothalamic- pituitary adrenal suppression after short-term dexamethasone therapy for oral surgery procedures. *J Oral Surg* 38:20, 1980.

Winter Jr L, Bass E, Recant B, Cahly JF: Analgesic activity of ibuprofen (motrin) in postoperative oral surgical pain. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol* 45:159,1978.