

Alcides Moreira

**ANALGESIA PREEMPTIVA VERSUS ANALGESIA PREVENTIVA
COM LUMIRACOXIBE EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES
MANDIBULARES RETIDOS**

**PIRACICABA
2010**

Alcides Moreira
Cirurgião-Dentista

**ANALGESIA PREEMPTIVA VERSUS ANALGESIA PREVENTIVA
COM LUMIRACOXIBE EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES
MANDIBULARES RETIDOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade

**PIRACICABA
2010**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8ª / 6159

M813a Moreira, Alcides.
 Analgesia preemptiva versus analgesia preventiva com
 lumiracoxibe em cirurgias de terceiros molares mandibulares
 retidos. / Alcides Moreira. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2010.

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

 1. Farmacologia. 2. Odontologia. 3. Cirurgia oral. I. Andrade,
 Eduardo Dias de. II. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(mg/fop)

Título em Inglês: Preemptive vs Preventive Analgesia with lumiracoxib in
impacted lower third molar surgery

Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Pharmacology. 2. Dentistry. 3. Oral
surgery

Área de Concentração: Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica

Titulação: Doutor em Odontologia

Banca Examinadora: Eduardo Dias de Andrade, Valdir Quintana Gomes Junior,
Julio Cesar Joly, Maria Cristina Volpato, Márcio de Moraes

Data da Defesa: 11-02-2010

Programa de Pós-Graduação em Odontologia



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de Doutorado, em sessão pública realizada em 11 de Fevereiro de 2010, considerou o candidato ALCIDES MOREIRA aprovado.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large circle followed by a cursive name.

Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE

A handwritten signature in blue ink, featuring a cursive name followed by a large, stylized flourish.

Prof. Dr. VALDIR QUINTANA GOMES JÚNIOR

A handwritten signature in blue ink, featuring a cursive name.

Prof. Dr. JULIO CESAR JOLY

A handwritten signature in blue ink, featuring a cursive name.

Prof. Dr. MARCIO DE MORAES

A handwritten signature in blue ink, featuring a cursive name.

Profa. Dra. MARIA CRISTINA VOLPATO

Dedico este trabalho aos meus amados pais, Alcides Moreira Neto e Leila Daher Moreira, que muitas vezes, abdicando dos seus próprios sonhos, sempre incentivaram os meus e deram irrestrito apoio para que eles pudessem ser realizados.

AGRADECIMENTOS

A todos os professores que passaram pela minha vida, desde a infância até a pós-graduação, pois cada um contribuiu, da sua maneira, para a minha formação acadêmica, profissional e pessoal.

Ao Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade, pela amizade, orientação e participação ativa e direta na minha formação, sendo um exemplo de cordialidade e respeito e uma pessoa pela qual me espelho e tenho profunda admiração.

Ao Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo, pelos conhecimentos por mim adquiridos e pela fundamental ajuda para a conclusão deste trabalho, em especial na análise estatística realizada.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, Prof. Dr. Pedro Luis Rosalen e Prof.^a Dr.^a Maria Cristina Volpato que tiveram importante papel na minha formação acadêmica.

Ao Prof. Dr. Luis Augusto Passeri, por permitir gentilmente que esse trabalho fosse realizado em conjunto com a Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-Unicamp.

Aos colegas de pós-graduação, Miguel Angel Jaimes Miajape, Luciana Aranha Berto e Luciana Salles Branco de Almeida, pela ajuda na realização deste trabalho, sem os quais seria impossível a sua conclusão.

Ao laboratório *Novartis*®, na pessoa do Sr. José Luis Pereira, que gentilmente forneceu parte dos medicamentos utilizados nesta pesquisa.

A todos os professores e amigos, em especial os que fiz em Piracicaba, que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação acadêmica e pessoal, meu agradecimento.

*“A alegria não chega apenas no encontro do
achado, mas faz parte do processo da busca.
E ensinar e aprender não pode dar-se fora da
procura, fora da boniteza e da alegria.”*

Paulo Freire

RESUMO

A analgesia preemptiva consiste na instituição de um regime analgésico previamente ao estímulo nociceptivo, com o objetivo de prevenir a hiperalgesia e a subsequente amplificação da dor. O objetivo deste trabalho foi avaliar a analgesia preemptiva com o lumiracoxibe, inibidor seletivo da cicloxigenase-2 (COX-2), em exodontias bilaterais de terceiros molares mandibulares retidos, comparando-a à analgesia preventiva. Foram selecionados 16 voluntários com bom estado de saúde geral, com indicação para a remoção dos dois terceiros molares mandibulares retidos, em posições simétricas e assintomáticos. O estudo foi delineado de forma duplo-cego e cruzado. Em uma das cirurgias os voluntários foram tratados com lumiracoxibe 400 mg, via oral, em dose única, administrada uma hora antes da cirurgia, seguido da administração de placebo, logo após o término do procedimento. Na cirurgia contralateral, de modo inverso, o tratamento consistiu do uso do placebo antes da intervenção, seguido da administração de lumiracoxibe 400 mg após o término do ato cirúrgico. A eficácia dos regimes analgésicos foi avaliada pelos seguintes parâmetros: tempo decorrido para a tomada do primeiro comprimido de analgésico a partir do final da intervenção; quantidade de comprimidos de analgésico tomada nas primeiras 24 h do pós-operatório; escala visual analógica nos tempos de 4, 8, 12 e 24 h e qualidade do tratamento. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos preemptivo e preventivo no que se refere ao tempo requerido para a tomada da primeira dose de analgésico: 241,5 ($\pm 322,5$) e 137,2 ($\pm 246,48$) minutos ($p=0,3633$); quantidade de comprimidos analgésicos tomados no período pós-operatório: 2,6 ($\pm 2,56$) e 4,2 ($\pm 5,13$) comprimidos ($p=0,5471$), qualidade do tratamento ($p=0,6794$) e escala visual analógica ($p=0,3916$). Concluiu-se que o tratamento com lumiracoxibe, prévio ao estímulo nociceptivo (analgesia preemptiva) ou posterior a ele (analgesia preventiva), promove efeito analgésico efetivo e similar em cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos.

Palavras chave: analgesia, exodontias de terceiros molares, Odontologia.

ABSTRACT

Preemptive analgesia is defined as an analgesic regimen established before the occurrence of noxious stimulus in order to prevent hyperalgesia and subsequent amplification of pain. The aim of this study was to evaluate the preemptive analgesia with lumiracoxib, a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, in impacted third molars surgery, compared to the protocol of preventive analgesia. Sixteen subjects who required elective surgical removal of symmetric and asymptomatic impacted mandibular third molars, in an outpatient setting were selected for the study, characterized as double-blind and crossover. In one of the surgeries, the volunteers were treated with lumiracoxib 400 mg orally in a single dose given one hour before surgery, followed by administration of placebo, immediately after the end of the procedure. Conversely, in contralateral surgery, treatment consisted of using placebo before intervention, followed by administration of lumiracoxib 400 mg after surgery. The effectiveness of analgesia was evaluated by the following parameters: time elapsed from the end of the intervention, until the first analgesic intake in the postoperative period; number of analgesic tablets consumed in the first 24 hours after surgery; visual analog scale (VAS) at 4, 8, 12 and 24 h after the surgery and treatment quality. There were no statistically significant differences between preemptive and preventive treatments in relation to the time required for the first analgesic intake: 241.5 ($\pm$ 322.5) and 137.2 ($\pm$ 246.48) minutes ($p = 0.3633$), number of analgesic tablets taken in the postoperative period: 2.6 ($\pm$ 2.56) and 4.2 ($\pm$ 5.13) tablets ($p = 0.5471$), quality of treatment ($p = 0.6794$) and visual analog scale ($p = 0.3916$). It was concluded that treatment with lumiracoxib, prior to noxious stimulation (preemptive analgesia) or after it (preventive analgesia), promotes similar analgesic effect in lower impacted third molars surgery.

Key words: analgesia, third molar surgery, dentistry.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
3 PROPOSIÇÃO	13
4 MATERIAIS E MÉTODOS	14
5 RESULTADOS	19
6 DISCUSSÃO	24
7 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	41

1 INTRODUÇÃO

A exodontia de terceiros molares retidos é um procedimento rotineiro em Odontologia, com incidência muito baixa de complicações pós-operatórias, em torno de 4,6% (Bui *et al.*, 2003).

Esse tipo de intervenção está associado a certo grau de dor pós-operatória, edema e limitação da abertura bucal, particularmente quando envolve os dentes mandibulares, influenciado por fatores como: idade, gênero, história médica, uso de contraceptivos orais, presença de pericoronarite, má higiene oral, tabagismo, tipo de inclusão, duração do procedimento, técnica cirúrgica, experiência do cirurgião, uso de antimicrobianos ou de medicamentos intra-alveolares (Bouloux *et al.*, 2007).

A analgesia preemptiva é um conceito que tem despertado muito interesse atualmente, sendo objeto de pesquisas nos campos da Medicina e da Odontologia. É definida como um regime analgésico que tem início antes da nocicepção, com o objetivo de prevenir a hiperalgesia e o consequente estímulo que amplifica a dor. Diferencia-se do regime de analgesia preventiva, quando a medicação analgésica é introduzida após o trauma tecidual, decorrente de uma intervenção cirúrgica, porém antes do início da sensação dolorosa, após a cessação dos efeitos da anestesia local (Dionne, 2000).

Estudos com animais, desenvolvidos no início da década de 80 (Wolf, 1983), indicavam um excelente potencial terapêutico da analgesia preemptiva. Contudo pode-se dizer que, em humanos, os resultados ainda são contraditórios (Ong *et al.*, 2005a).

Os anti-inflamatórios não-esteróides (Aines) se constituem num grande grupo de drogas, cujo mecanismo de ação principal é atribuído à inibição da enzima cicloxigenase (COX), responsável pela geração de prostaglandinas pró-inflamatórias, decorrente de sua ação sobre o ácido araquidônico, que por sua vez é liberado das membranas da células do foco inflamado (Rainsford, 2007).

A descoberta de duas isoenzimas da cicloxigenase (COX-1 e COX-2), no final da década de 90, fez surgir no mercado farmacêutico os primeiros agentes, denominados genericamente por coxibes, com maior seletividade para a inibição da COX-2, que apresentavam basicamente os mesmos efeitos anti-inflamatórios dos Aines convencionais, contudo acompanhados de menor incidência de efeitos adversos gastrintestinais, consequência da ação em COX-1 (Rainsford, 2007).

Nas exodontias de terceiros molares retidos, e em outros tipos de cirurgias, estudos sobre analgesia preemptiva ainda apresentam resultados conflitantes. Há ensaios que não demonstram efeito preemptivo de Aines (Bridgman *et al.*, 1996; Campbell *et al.* 1998, Jung *et al.*, 2005). Por outro lado, há estudos que aludem sucesso na analgesia preemptiva pelo uso Aines convencionais e seletivos para a COX-2 (Ong *et al.*, 2004; Ong *et al.*, 2005b; Young, 2006).

O lumiracoxibe é um inibidor específico da COX-2, introduzido no mercado farmacêutico para o tratamento da dor aguda, osteoartrite e dismenorréia primária, tendo seu registro aprovado no Brasil em julho de 2005. É rapidamente absorvido por via oral, possuindo início de ação (em quadros de dor instalada) que variam de 30 a 90 min. (Chan *et al.*, 2005; Kellstein *et al.*, 2004; Zelenakas *et al.*, 2004) e Tmax de aproximadamente 2 horas, não apresentando grandes alterações dos parâmetros farmacocinéticos mesmo em indivíduos portadores de alterações hepáticas moderadas (Kalbag *et al.*, 2004). Possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (98%), conferindo uma meia-vida plasmática de aproximadamente 4 horas, o que permite que a droga seja utilizada na posologia de dose única diária (Kellstein *et al.*, 2004).

Com base no que foi dito, foi testada a hipótese de que o lumiracoxibe pudesse promover um tempo de analgesia preemptiva mais duradouro em cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Em 1967, Archer já havia sugerido que as inclusões dentárias são devidas a vários fatores, classificados em locais, sistêmicos e hereditários. Destacou os hábitos alimentares como dietas pastosas ou líquidas, que geram uma falta de estímulo funcional para o desenvolvimento dos maxilares, com consequente aumento das inclusões dentárias.

A inclusão de terceiros molares é uma ocorrência que atinge de 9,5% a 25% da população, variando nas diferentes etnias (Richardson, 1977), com um índice de alterações patológicas de 5,2 % e 8%, respectivamente, em dentes maxilares e mandibulares (Eliasson *et al.*, 1989).

Segundo o *National Institute of Health* (1980), as indicações mais comuns para remoção de terceiros molares retidos são a presença de cárie, cistos, tumores, infecção local ou de dentes adjacentes, não havendo estudos suficientes para justificar a extração preventiva destes elementos dentários.

A idade, falta de espaço, necessidade ortodôntica, reabsorção radicular e outras condições devem ser levadas em consideração no momento de se indicar ou não a remoção de terceiros molares retidos. Elementos parcialmente erupcionados que oferecem dificuldade de higienização, com história de pericoronarite ou que estejam comprometendo os tecidos periodontais, devem ser removidos o quanto antes (Peterson, 1992).

Mercier & Precious (1992), numa revisão de literatura, concluíram que não existem indicações ou contra-indicações absolutas e inflexíveis com relação às cirurgias de terceiros molares retidos assintomáticos, ou seja, não há estudos suficientes que justifiquem a remoção rotineira ou a manutenção desses dentes nas arcadas, cabendo ao cirurgião tomar a decisão mais sensata após avaliação cuidadosa de cada caso.

A dor tem caráter subjetivo e sua percepção é o resultado de uma complexa combinação de fatores; para uma correta avaliação do processo doloroso, devem ser consideradas as variações individuais de percepção e

resposta à dor. Sob esse aspecto, as cirurgias bilaterais de terceiros molares mandibulares retidos propiciam um ótimo modelo para a avaliação comparativa da eficácia de regimes analgésicos, pois o sujeito da pesquisa acaba servindo como seu próprio controle (Lokken *et al.* 1975; Cooper & Beaver, 1976; Campbell *et al.*, 1997; Khan *et al.*, 2007).

No Brasil, os medicamentos mais utilizados para a prevenção e tratamento da dor decorrente de cirurgias odontológicas fazem parte do grupo dos analgésicos de ação periférica (dipirona ou paracetamol), anti-inflamatórios não esteróides e corticosteróides (Andrade, 2006).

As ciclooxigenases (COXs) desempenham um importante papel na indução da dor inflamatória, por gerarem as prostaglandinas. A elucidação das vias que participam da formação desses mediadores e seus efeitos pró-inflamatórios são de vital importância para compreender sua modulação por meio de fármacos anti-inflamatórios (Svensson & Yalksh, 2002; Khan *et al.*, 2007).

Pode-se dizer que o ácido acetilsalicílico foi a primeira droga analgésica, posteriormente incorporada à família dos anti-inflamatórios não-esteróides, que revolucionou o tratamento da dor no final do século XIX. O desenvolvimento de outros fármacos deste grupo caminhou lado a lado com as descobertas dos eventos inflamatórios. O período compreendido entre a 2ª Guerra Mundial até por volta da década de 70 foi chamado de período pré-prostaglandinas, pois não se sabia com exatidão o mecanismo pró-inflamatório destes autacóides, tampouco a farmacodinâmica de inúmeras drogas que exibiam atividade anti-inflamatória (Rainsford, 2007).

O Instituto Karolinska da Suécia, que faz a seleção anual do Prêmio Nobel de Medicina, tem uma longa história com relação às prostaglandinas, que remonta à descoberta desses derivados dos ácidos graxos em 1935 e se estende até os dias de hoje. Por sinal, Bengt Samuelsson e Sune Bergström ganharam o Prêmio Nobel de Medicina, em 1982, pelos trabalhos que forneceram um amplo espectro da formação de prostaglandinas pelo organismo (Stix, 2007).

Em poucas palavras, sabe-se que as prostaglandinas são produzidas a partir do ácido araquidônico, contido nas membranas das células, sendo processado por enzimas em uma série de etapas. No final da cascata, resultam compostos que suprem uma variedade de funções regulatórias do organismo, garantindo, por exemplo, o fluxo sanguíneo adequado para os rins, a proteção da mucosa gástrica contra a ação do ácido clorídrico, a contração do útero durante o parto e menstruação, além do disparo do gatilho da inflamação, como proteção contra lesões e infecções (Stix, 2007).

Com a descoberta das prostaglandinas e suas funções, foram surgindo novos medicamentos, como, por exemplo, a fenilbutazona e a indometacina, que até a década de 80 haviam sido descobertos de forma empírica, com base nos efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos observados em modelos animais, mas já apresentando as alterações gastrintestinais como principal reação adversa (Rainsford, 2007).

Na década de 90, a descoberta de duas isoenzimas da cicloxigenase (COX-1 e COX-2) revolucionou o uso clínico dos Aines. Descobriu-se que a COX-1 era responsável pela formação de derivados prostanóides que contribuíam para regular a fisiologia gastrintestinal, renal e a hemostasia, sendo denominada de constitutiva ou fisiológica. Já a COX-2 seria a enzima responsável pela formação de prostanóides que participavam do processo inflamatório, promovendo dor, edema e febre, sendo chamada de indutiva ou patológica (Rainsford, 2007).

A aspirina e outros anti-inflamatórios não-esteróides, como o ibuprofeno e o diclofenaco, agem por meio do bloqueio da ação das duas enzimas (COX-1 e COX-2), interrompendo a produção do conjunto completo de prostaglandinas. Porém, quando estrangulam a produção de prostaglandinas responsáveis pela inflamação, os Aines fazem o mesmo com outras prostaglandinas que protegem o revestimento estomacal contra o ácido clorídrico do suco gástrico. Isto fez com que a indústria farmacêutica desenvolvesse novas drogas, denominadas coxibes, que bloqueiam especificamente a COX-2, deixando intactas algumas das

prostaglandinas protetoras do estômago produzidas em resposta à atividade da COX-1 (Stix, 2007).

Porém, interromper seletivamente a ação da COX-2 logo revelou alguns inconvenientes, em virtude das complexas interações entre as prostaglandinas. Embora o bloqueio da enzima diminua a produção da prostaglandina E_2 (PGE_2), que desenvolve papel importante na indução de dor, isso também reduz a síntese da prostaciclina (PGI_2), uma prostaglandina cardioprotetora que dilata os vasos sanguíneos e impede a agregação de plaquetas, com consequências potencialmente perigosas (Stix, 2007).

Em 1999, Garret A. Fitzgerald, da Universidade da Pensilvânia, publicou um artigo a respeito de um ensaio clínico que demonstrou a inibição da PGI_2 após a ingestão de um inibidor da COX-2, sem interferir na síntese de tromboxano das plaquetas. Como se sabe, o tromboxano também é uma outra prostaglandina produzida via ácido araquidônico, com propriedades vasoconstritoras e de agregação plaquetária, que são contrapostas pela PGI_2 . Este desequilíbrio a favor do tromboxano poderia estimular a formação de coágulos intravasculares e, assim, provocar infarto do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos. Esta descoberta foi relatada em congressos em 1997, um ano antes da aprovação do primeiro coxibe, o celecoxibe (Stix, 2007).

Kahn *et al.* (2002) demonstraram haver diferenças nos produtos gerados pela COX-1 (tromboxano B_2 , metabólito do tromboxano A_2) e produção de PGE_2 , gerada tanto pela COX-1 quanto pela COX-2. Nesse estudo, realizado com o celecoxibe, não houve diferença nos níveis de tromboxano B_2 e houve diminuição dos níveis de PGE_2 somente 2 a 4 horas após a cirurgia. Isso indica que a expressão de COX-2, após a lesão tecidual, leva em torno de 1 a 2 horas para aumentar os níveis de prostaglandinas e gerar o processo de inflamação aguda.

Kahn *et al.*, em 2007, em cirurgias de terceiros molares, apresentaram um modelo clínico para avaliar a expressão de COX-1 e COX-2, por meio da determinação dos níveis de RNA mensageiro no tecido (biópsia realizada antes da

cirurgia). O RNAm da COX-1 apresentou um tempo de meia vida de 12 a 15 horas, enquanto o do RNAm da COX-2 era menor que 3,5 horas, sugerindo uma íntima relação entre agressão tecidual, expressão de COX-2 e elevação das concentrações de PGE₂. Concluíram que os níveis de RNAm da COX-2 após a cirurgia têm um rápido aumento, tempo-dependente, enquanto que os níveis de RNAm da COX-1 se mantiveram estáveis (sendo observado no pré e pós-operatório), ou até mesmo diminuí no período pós-operatório.

Quanto aos regimes farmacológicos empregados na prevenção e controle da dor inflamatória, dois se destacam atualmente: a analgesia preventiva, quando é instituída após o procedimento, mas antes do início da sensação dolorosa, e a analgesia preemptiva (Dionne, 2000).

O conceito de analgesia preemptiva foi formulado, inicialmente, no começo do século XX, por Crile, com base em observações clínicas, sugerindo o uso da anestesia regional associada à anestesia geral, para prevenir a nocicepção intraoperatória e a dor causada por modificações no sistema nervoso central durante o ato cirúrgico. Esta ideia foi abandonada por muito tempo, sendo retomada por Woolf (1983), após uma série de estudos em animais de laboratório (Garcia *et al.*, 2002).

A definição de analgesia preemptiva foi revista por Kissin (2000), sugerindo que o conceito inicial usado por outros autores apresentava limitações que geravam controvérsias em relação a sua relevância clínica.

Talvez a mais ampla e melhor definição de analgesia preemptiva foi formulada por Moiniche *et al.* (2002), como sendo “o tratamento que previne o estabelecimento de sensibilização central causada pela agressão incisional e inflamatória, iniciando-se previamente à incisão e prolongando-se durante os períodos intraoperatório e pós-operatório inicial”. A justificativa é de que os mediadores inflamatórios devem manter-se inibidos por tempo mais prolongado, pois a sensibilização central pode não ser prevenida se o tratamento for interrompido durante a fase inflamatória.

A eficácia clínica da analgesia preemptiva é um assunto ainda controverso. Se por um lado o uso pré-operatório de uma determinada droga inibe a formação dos mediadores pró-inflamatórios, com consequente diminuição da dor, o uso pós-operatório pode propiciar maior concentração plasmática da droga no período pós-cirúrgico (Bridgman *et al.*, 1996; Campbell *et al.*, 1998; Kissin, 2000; Moiniche *et al.*, 2002).

Ong *et al.*, 2005a, em uma meta-análise, compararam o efeito analgésico da utilização pré e pós-operatória de cinco regimes analgésicos: analgesia epidural, anestesia local infiltrativa, uso de antagonistas de n-acetil-d-aspartato (NMDA), anti-inflamatórios não-esteróides e analgésicos opióides. A intensidade de dor, o tempo decorrido para o consumo do primeiro analgésico e número de comprimidos empregados foram os critérios utilizados para mensurar e comparar os regimes estudados. Em todos os estudos houve a utilização pré e pós-operatória de maneira randômica e duplo-cega, sendo usada a mesma via de administração. Os autores concluíram que somente a analgesia epidural, a anestesia local infiltrativa e a utilização de anti-inflamatórios não-esteróides apresentaram efeitos preemptivos significativos, sendo que apenas a anestesia epidural diminuiu a intensidade de dor.

Empregando o modelo da remoção cirúrgica bilateral de terceiros molares mandibulares retidos, Ong *et al.* (2004) compararam os regimes de analgesia preemptiva e preventiva, com o emprego do cetorolaco de trometamina 30 mg, por via intravenosa. Os resultados apontaram para uma maior eficácia do regime preemptivo em relação ao preventivo, com a analgesia sendo prorrogada por aproximadamente 2h no período pós-operatório, sendo também observada menor intensidade de dor no tempo de 12 h (avaliada por meio de uma escala visual analógica) e menor consumo de analgésicos, quando o cetorolaco foi empregado antes do procedimento.

Neste mesmo modelo de estudo, resultados semelhantes foram obtidos com o uso de inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (COX-2), como o parecoxibe (Mehlich *et al.* 2004) e o rofecoxibe (Ong *et al.* 2005b), com a vantagem de que

estes “coxibes” parecem ter promovido maior tempo de analgesia pós-cirúrgica, se comparadas ao ceterolaco.

Jung *et al.* (2005), por meio de um estudo com 80 pacientes submetidos a cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos, não encontraram diferenças no que se refere à dor pós-operatória, quando compararam o tratamento prévio ou após a cirurgia com 370 mg de talniflumato (droga ainda não disponível no Brasil). Cabe ressaltar que neste ensaio os sujeitos da pesquisa foram divididos em dois grupos, cada um recebendo apenas um tipo de tratamento (analgesia preemptiva ou preventiva).

Morse *et al.* (2006), num estudo prospectivo, duplo-cego, controlado com placebo, avaliaram, de forma comparativa, o efeito analgésico preemptivo da utilização de uma única dose pré-operatória de ibuprofeno 400 mg ou de rofecoxibe 50 mg, em cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos. Para avaliar a dor foi utilizada uma escala visual analógica (até 6 horas após a cirurgia) e a utilização de medicação analgésica “de escape”. Os dois Aines foram mais eficazes que o placebo, sendo que o tratamento com ibuprofeno gerou menor necessidade da utilização de medicação analgésica “de escape”, se comparado ao grupo tratado com o rofecoxibe.

O lumiracoxibe, um inibidor específico da COX-2, teve o registro aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em julho de 2005. Apresenta rápida absorção por via oral, sendo que aproximadamente 15 minutos após a administração de uma dose de 400 mg, obtém-se mais de 90% de inibição da COX-2. Possui alta taxa de ligação protéica (98%) e meia-vida plasmática de aproximadamente 4 horas, permitindo que a droga seja utilizada na posologia de dose única diária. Em humanos, o lumiracoxibe sofre extenso metabolismo hepático, primariamente mediado pela isoenzima 2C9 do citocromo P450. Sua eliminação se dá pela urina (54%) e pelas fezes (Kellstein *et al.* 2004).

O lumiracoxibe é apresentado nas concentrações de 100 e 400 mg. Em odontologia, apresenta maior eficácia no controle da dor pós-operatória aguda

quando usado na concentração de 400 mg, comparado ao ibuprofeno 400 mg (Zelenakas *et al.* 2004), diclofenaco 75 mg e placebo (Schnitzer *et al.* 2005).

Quando comparado a outros inibidores seletivos da COX-2 (celecoxibe e rofecoxibe), o lumiracoxibe apresentou efeito analgésico rápido e duradouro, mostrando-se mais efetivo que o celecoxib e comparável ou superior ao rofecoxib, após cirurgias de terceiros molares retidos (Kellstein *et al.* 2004).

Num ensaio recente, Fricke *et al.* (2008) compararam os efeitos do lumiracoxibe 400 mg e celecoxibe 400 mg, com uso de placebo, no controle da dor pós-operatória decorrente de cirurgias de terceiros molares retidos, sendo que o tratamento com lumiracoxibe foi considerado mais efetivo.

Como já foi dito, quando os coxibes são comparados aos Aines tradicionais, observa-se uma menor incidência de efeitos adversos gastrintestinais. Devido a este perfil farmacológico, houve uma grande tendência de prescrição dos coxibes no tratamento da dor decorrente de condições inflamatórias agudas, como as cirurgias odontológicas (Ong *et al.*, 2005b) ou crônicas, como a artrite reumatóide (Moodley, 2008).

Contudo a utilização dos coxibes também não está isenta de efeitos adversos, principalmente se empregados de forma crônica, sendo que alguns desses efeitos podem ser de muita gravidade, especialmente os distúrbios do sistema cardiovascular (Moodley, 2008).

Durante certo tempo, foi estabelecida uma relação epidemiológica entre o aumento no risco de infarto agudo do miocárdio e o uso crônico de Aines, como o naproxeno e o diclofenaco, em indivíduos com idade acima de 50 anos, portadores de doença cardiovascular (Ray *et al.*, 2002).

Bombardier *et al.* (2000), estudando os efeitos adversos gastrintestinais do rofecoxibe e do naproxeno, observaram que os indivíduos que fizeram uso de rofecoxibe apresentavam um risco maior de desenvolver infarto do miocárdio, fato este ratificado por Bresalier *et al.* (2005), que estabeleceram que o risco de infarto do miocárdio aumentava duas vezes quando era empregado o rofecoxibe,

condição esta que não demorou para ser observada em estudos similares, com o emprego de outros coxibes (Nussmeier *et al.*, 2005).

Farkouh *et al.* (2004) avaliaram a eficácia e os riscos da utilização do lumiracoxibe, naproxeno e ibuprofeno, pelo período de 1 ano, no tratamento da artrite reumatóide em 18325 pacientes com idade acima de 50 anos. Embora houvesse um aumento na incidência de infarto do miocárdio, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.

Hippisley-Cox & Coupland (2005) observaram um risco aumentado de infarto do miocárdio associado ao uso contínuo de rofecoxib, diclofenaco e ibuprofeno. Também não encontraram evidências para dar suporte ao conceito de que há uma redução no risco de infarto do miocárdio associado ao uso crônico de naproxeno. Concluíram que pode haver dados suficientes para justificar uma reconsideração sobre a segurança cardiovascular de todos os Aines.

Ker & Wyk (2007) relataram um caso de cardiomiopatia de Takotsubo, uma causa rara de aneurisma ventricular esquerdo agudo, na ausência de coronariopatias, provavelmente desencadeado pelo uso crônico do lumiracoxibe.

A explicação mais plausível para compreender o aumento dos riscos cardiovasculares com o uso dos coxibes é que os derivados prostanóides geram produtos pró-trombóticos (tromboxano A₂, produzido pelas plaquetas, pela ação da COX-1) e antitrombóticos (prostaciclina, produzida no endotélio vascular, pela ação da COX-2). Ao inibir seletivamente a COX-2, ocorre uma redução na produção dos derivados antitrombóticos, sem alterar a produção dos derivados pró-trombóticos, sendo este desequilíbrio responsável pela maior incidência de formação de trombos e, conseqüentemente, infarto do miocárdio (Drazen, 2005).

Zhao *et al.* (2001) concluíram que o uso crônico de celecoxibe ou rofecoxibe (mas principalmente este último) está associado a efeitos adversos como retenção de água, diminuição da função renal e hipertensão arterial.

De fato, já se encontra bem estabelecido que os Aines, de maneira geral, podem causar retenção de líquido e interagir com drogas betabloqueadoras e inibidoras da enzima conversora de angiotensina, o que restringe seu uso em

indivíduos portadores de insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial (Pope *et al.*, 1993; Whelton *et al.*, 2001).

Efeitos adversos no fígado são incomuns com o uso dos Aines, havendo uma estimativa de 1 a 9 casos para cada 100.000 indivíduos (Garcia Rodrigues *et al.*, 1997). Contudo, devido ao grande consumo de anti-inflamatórios, esses efeitos podem trazer impactos à saúde pública.

Sanchez-Matienzo *et al.* (2006) analisaram casos de hepatotoxicidade reportados à *Food and Drug Administration* (FDA) e à *World Health Organization* (WHO) pelo uso de Aines convencionais e coxibes. Os relatos de alterações hepáticas associados ao uso de coxibes e Aines foram de 3% (FDA) e 2,7% (WHO), respectivamente, sendo que a nimesulida e o diclofenaco foram os que mais apresentaram esse efeito, se comparados aos outros Aines, não tendo sido estabelecida a segurança hepática dos coxibes.

3 PROPOSIÇÃO

Por meio de um estudo prospectivo, duplo-cego e cruzado, propôs-se avaliar a analgesia preemptiva do lumiracoxibe, comparando-a com a analgesia preventiva, tendo como modelo de estudo as exodontias bilaterais de terceiros molares mandibulares retidos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra

A amostra foi constituída por 16 voluntários, de ambos os sexos, com idade entre 18 a 30 anos, em bom estado geral de saúde (ASA I), com indicação para exodontia dos terceiros molares mandibulares retidos, assintomáticos, em posição de inclusão similar, segundo a classificação de Pell & Gregory (1942).

Foram considerados como critérios de exclusão: (I) voluntários que fizeram uso de qualquer tipo de medicamento no período de 15 dias anteriores às cirurgias; (II) pacientes que necessitaram de terapia ansiolítica pré-operatória; (III) história de alergia à aspirina, anti-inflamatórios não esteróides ou a qualquer outro fármaco empregado na presente pesquisa; (IV) gravidez ou lactação.

Este estudo está de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS, de 10/10/96, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, sob o protocolo no. 059/2006 (Anexo 1).

Os voluntários foram informados sobre o objetivo do estudo, autorizando por escrito sua participação, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2), com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos aos quais iriam se submeter, seus riscos e benefícios, obedecendo às normas de pesquisa em Saúde regulamentadas pela resolução acima citada.

4.2 Delineamento

Cada voluntário foi submetido a dois tratamentos distintos, escolhidos ao acaso, por ocasião da primeira e da segunda intervenção cirúrgica, delineados da seguinte maneira:

— Um comprimido de lumiracoxibe 400 mg (*Prexige®* – Novartis Biociências S.A.), uma hora antes da intervenção e um comprimido de placebo (*Proderma Farmácia de Manipulação*), 10 minutos após o término da cirurgia.

— Um comprimido de placebo, uma hora antes da intervenção e um comprimido de lumiracoxibe 400 mg, 10 minutos após o término da cirurgia.

O estudo foi caracterizado como duplo-cego e cruzado, ou seja, o operador e os sujeitos da pesquisa não tinham conhecimento prévio de qual tratamento ou protocolo estava sendo empregado. Para isto, um segundo pesquisador foi responsável pela codificação dos tratamentos (codificados como tratamento 1 ou 2), distribuição aleatória e sequencial das preparações farmacêuticas (lumiracoxibe e placebo), em função do lado operado (direito ou esquerdo) e da cronologia das cirurgias (primeira ou segunda), variáveis estas que somente foram identificadas ao final do experimento, após a obtenção dos resultados e tratamento estatístico dos dados.

4.3 Procedimentos cirúrgicos

As cirurgias foram realizadas por um único operador, com experiência neste tipo de intervenção, no Centro Cirúrgico da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Unicamp.

As intervenções foram realizadas no período de maio de 2007 a junho de 2008, no período matutino, para facilitar o preenchimento da ficha de avaliação de dor pelos voluntários. Foi respeitado o intervalo mínimo de 21 dias entre as sessões (Van Gool *et al.*, 1977) e adotado o protocolo cirúrgico da Área de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial da FOP/Unicamp, descrito resumidamente a seguir:

Na chegada ao centro cirúrgico, os voluntários foram orientados a fazer um bochecho vigoroso, por um minuto, com uma solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12% (*Proderma Farmácia de Manipulação*). A anti-sepsia extrabucal foi feita pela aplicação de uma solução aquosa de digluconato de clorexidina 2%.

A anestesia local foi realizada com injeção tipo carpule, sendo utilizado agulha 27G (longa) 1 3/8 (*Terumo®*). Foi empregada a solução anestésica de lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000 (*Alphacaína® – DFL Indústria Química e Farmacêutica*), sendo respeitado o volume máximo de 3,6 ml (2 tubetes). A técnica anestésica consistiu do bloqueio regional dos nervos alveolar inferior e lingual,

com complementação da anestesia do nervo bucal, por meio de injeção infiltrativa, com os devidos cuidados de aspiração prévia e injeção lenta da solução anestésica.

Aguardou-se a constatação dos sintomas da anestesia, definindo-se assim o horário de início da cirurgia. Os pacientes foram orientados a anotar o horário em que, subjetivamente, perceberam a cessação dos efeitos da anestesia local, definindo assim o tempo de duração da anestesia.

Procedeu-se então a incisão de Avellanal, com lâmina de bisturi nº 15, afastamento dos tecidos moles e exposição da loja cirúrgica, seguido da osteotomia e odontosseção por meio de brocas tronco-cônicas carbide 702, montadas em caneta de alta rotação, sob irrigação constante com solução de cloreto de sódio a 0,9% (*Glicolabor Indústria Farmacêutica Ltda.*).

Após isso, foi feita a exodontia do 3º. molar com o auxílio de elevadores retos tipo Seldin, curetagem cuidadosa, regularização óssea e limpeza da loja cirúrgica por meio da irrigação abundante com soro fisiológico. A sutura foi feita com pontos interrompidos e fio de seda 3-0 (*Ethicon® – Johnson & Johnson Indústria e Comércio Ltda.*), que foram removidos na consulta de retorno, após um período de 5 a 7 dias.

O volume empregado da solução anestésica local e a duração de cada um dos atos cirúrgicos foram anotados no protocolo de pesquisa, pelo operador, para posterior análise dessas variáveis. O modelo da ficha empregada para a anotação dos dados se encontra no Anexo 3.

4.4 Cuidados pós-operatórios

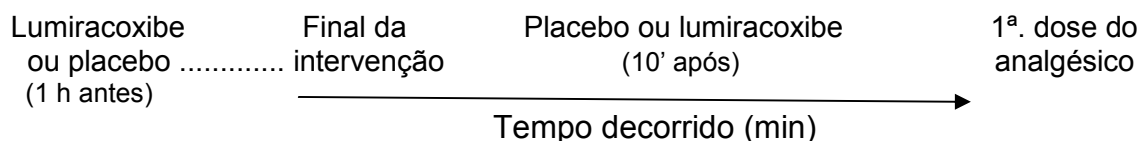
Os voluntários foram orientados a se alimentar por meio de dieta líquida ou semilíquida, hiperprotéica, a evitar esforço físico e exposição ao sol.

Foi recomendado a higienização da região operada, em ambiente domiciliar, por meio da escovação cuidadosa dos dentes contíguos à ferida cirúrgica.

Além disso, 15 mL da solução aquosa de digluconato de clorexidina 0,12% deveria ser mantido em contato com a região operada, por 1 minuto, a cada 12 horas, nas primeiras 24 horas pós-operatórias, para prevenir a formação de placa dental. No dia seguinte, 15 mL da mesma solução já poderiam ser bochechados de forma suave, até a consulta de retorno, 5 a 7 dias após a cirurgia.

4.5 Avaliação da analgesia preemptiva e preventiva

A eficácia da analgesia preemptiva com o lumiracoxibe, comparada ao placebo, foi avaliada pelo período de tempo decorrido entre o final da intervenção e o momento exato no qual os voluntários tomaram o analgésico pela primeira vez, no caso um comprimido de paracetamol 750 mg (Medicamento Genérico), sendo instruídos a anotar o horário exato que isto ocorreu. O esquema a seguir ilustra a avaliação:



4.6 Avaliação da intensidade de dor pós-operatória

Após cada uma das duas intervenções, os voluntários receberam uma ficha (Anexo 4) contendo uma escala visual analógica composta de um traço horizontal com 100 mm, sendo orientados a assinalar, com um traço vertical, a intensidade de dor que estavam sentindo nos tempos de 4, 8, 12 e 24 horas após a intervenção. A extremidade esquerda da escala era equivalente a **nenhuma dor** e a extremidade direita **a pior dor possível**, como ilustrado a seguir:

nenhuma dor ————— pior dor possível

O espaço compreendido entre a extremidade 0 (nenhuma dor) e o traço vertical assinalado na escala foi medido por intermédio de um paquímetro eletrônico digital (*Starrett® 6"/150 mm*), para cada tempo de estudo.

Na hipótese da dor persistir mesmo após a tomada do primeiro comprimido de paracetamol 750 mg, os voluntários receberam a instrução de manter a tomada das doses do analgésico, com um intervalo mínimo de 6 horas entre elas. Ao final do experimento, foi anotada a quantidade total de comprimidos consumidos no período pós-operatório.

Na consulta de retorno, após a segunda intervenção cirúrgica, os sujeitos da amostra foram estimulados a responder sobre a qualidade do tratamento para o controle da dor pós-operatória (ótimo, bom, razoável e ruim), em função dos tratamentos.

4.7 Forma de análise dos resultados

Ao final do experimento, foram comparados os dados relativos a cada tratamento (1 ou 2). O nível de significância utilizado foi de 5%. A duração da cirurgia, o volume de anestésico empregado e o tempo de duração da anestesia foram tratados pelo teste *t* de *Student* pareado. O teste *U* de Mann-Whitney foi escolhido para a análise do período de tempo decorrido para o uso do primeiro comprimido de analgésico e para comparar o número de comprimidos. Os dados referentes às anotações na escala visual analógica de dor entre os dois tratamentos foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis. Quanto à qualidade do período pós-operatório, assim avaliada pelos voluntários, os dados foram tratados pelo teste do Qui-quadrado.

5 RESULTADOS

No total, a amostra foi constituída por 16 sujeitos, sendo 5 homens e 11 mulheres, que devolveram o protocolo de pesquisa corretamente preenchido. Portanto, no total, foram realizadas 32 exodontias de terceiros molares mandibulares retidos.

Os códigos pré-estabelecidos para os tratamentos foram quebrados, mostrando que o tratamento 1 consistiu da administração do lumiracoxibe 400 mg, 1 hora antes e uso do placebo 10 min após a intervenção (analgesia preemptiva). O tratamento 2, da administração de placebo antes da cirurgia, complementado pelo uso do lumiracoxibe no pós-operatório imediato (analgesia preventiva).

Quanto ao volume empregado da solução anestésica local, tempo de duração do procedimento cirúrgico e tempo de duração do efeito anestésico, não houve diferença estatisticamente significante entre os dois tratamentos (Tabela 1).

Tabela 1. Médias e desvio padrão do volume da solução anestésica, tempo de duração da cirurgia e tempo de duração do efeito anestésico, em função dos tratamentos.

Variável/Tratamento	Analgesia preemptiva	Analgesia preventiva	p
Volume solução anestésica (ml)	2,3 ($\pm 0,51$)	2,6 ($\pm 0,54$)	0,1263
Duração da cirurgia (min)	21,1 ($\pm 9,4$)	20,4 ($\pm 8,79$)	0,8063
Duração da anestesia (min)	201,9 ($\pm 73,1$)	160,9 ($\pm 64,83$)	0,0849

Com relação à média do período de tempo decorrido entre o final da cirurgia e a tomada do primeiro comprimido de analgésico, os dados contidos na Tabela 2 mostram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos (teste t, $p=0,3633$), apesar de, em termos clínicos, haver a tendência de um período maior de tempo (241,5 *versus* 137,2 min) quando o lumiracoxibe foi administrado 1 hora antes do início do procedimento.

Tabela 2. Média ($\pm$ erro padrão) do período de tempo decorrido entre o término da intervenção e a tomada do primeiro comprimido de analgésico, em função dos tratamentos.

Variável/ tratamento	Analgesia preemptiva	Analgesia preventiva	p
Período de tempo (min) decorrido para a tomada do 1º. comprimido	241,5 ($\pm 322,5$)	137,2 ($\pm 246,48$)	0,3633

A Figura 1 ilustra os resultados descritos na Tabela 2.

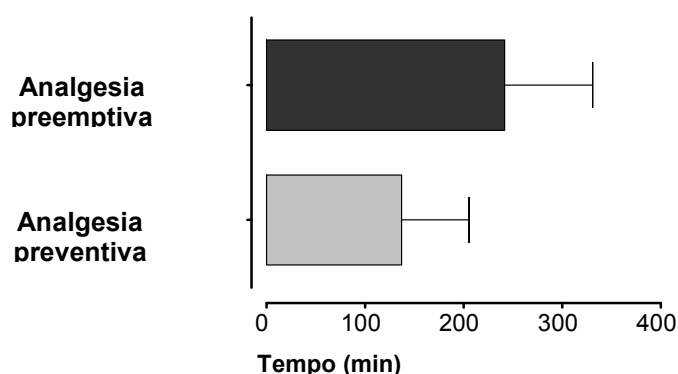


Figura 1. Média ($\pm$ erro padrão) do tempo decorrido para o consumo do primeiro comprimido de analgésico, em função do tratamento.

A Figura 2 mostra agora os resultados da intensidade de dor, em função do tratamento, com base nas medidas (em mm) dos traços verticais anotados pelos voluntários na Escala visual analógica (EVA), nos tempos de 4, 8, 12 e 24 horas pós-operatórias.

Pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa nos diferentes tempos de avaliação, para cada tratamento.

O tratamento estatístico dos dados, por meio da aplicação do teste de Kruskal-Wallis, também mostrou que os dados não diferem, se compararmos os dois tratamentos, em todos os tempos de avaliação ($p = 0,3916$).

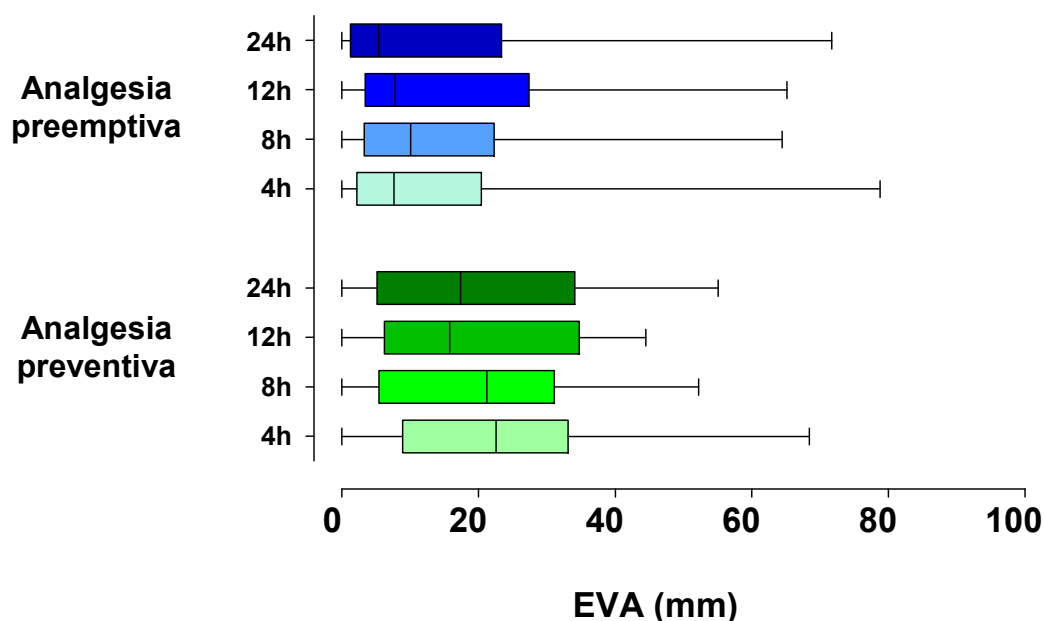


Figura 2. Medidas na EVA, obtidas nos diferentes tempos pós-operatórios, em função do tratamento. A linha central representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis e as suíças representam os valores máximos e mínimos.

No que diz respeito ao número de comprimidos de analgésico consumidos no período pós-operatório, também não houve diferença em função dos tratamentos (teste de Mann-Whitney, $p=0,5471$), com uma média de 2 comprimidos para o tratamento 1 (analgesia preemptiva) e de 3 para o tratamento 2 (analgesia preventiva). A tabela 4 mostra estes resultados, também ilustrados na Figura 3.

Tabela 3. Mediana (1º e 3º quartis) do número de comprimidos de analgésico consumido no período pós-operatório, em função dos tratamentos.

Variável/ tratamento	Analgesia preemptiva	Analgesia preventiva	p
Número de comprimidos de analgésico (em média)	2 (1 a 4)	3 (0,5 a 6,5)	0,5471

A Figura 3 ilustra os resultados descritos na Tabela 3.

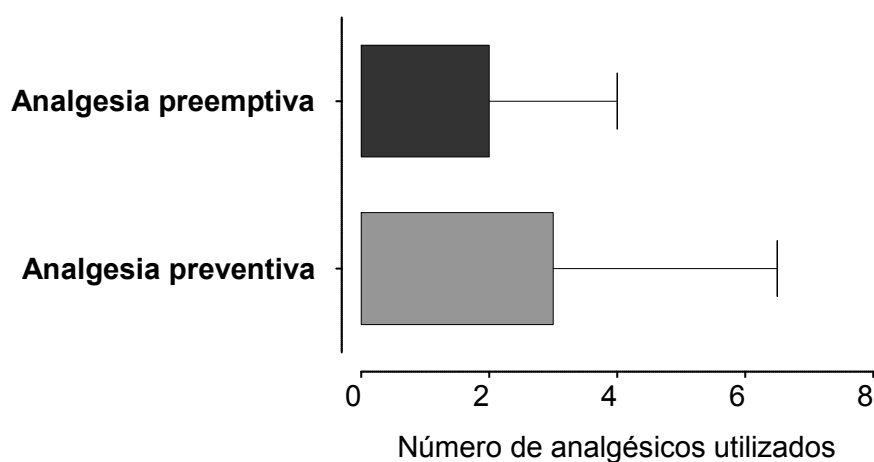


Figura 3. Mediana (desvio interquartilico) do número de comprimidos de analgésico consumido no período pós-operatório, em função do tratamento.

Finalmente, quanto às respostas dos voluntários sobre a preferência por um dos tratamentos em relação à dor pós-operatória, 10 voluntários classificaram os tratamentos como ótimos, 13 como bons, 7 como razoáveis e apenas 2 optaram por ruins, sendo que não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,6794$), se comparados os tratamentos. A tabela 4 mostra estes resultados.

Tabela 4. Distribuição das respostas dos voluntários quanto à qualidade do período pós-operatório, em função dos tratamentos.

Qualidade do tratamento	Analgesia preemptiva	Analgesia preventiva
Ótimo	6	4
Bom	6	7
Razoável	3	4
Ruim	1	1
Total	16	16

6 DISCUSSÃO

A dor é inerente ao ser humano e está intimamente ligada a um evento desfavorável, associado, na maioria das vezes, ao dano tecidual, como no caso das cirurgias de terceiros molares. Além das razões humanitárias, o tratamento da dor também é importante para se evitar outras complicações secundárias, minimizando, assim, a morbidade da intervenção.

Um dos grandes desafios dos estudos que avaliam a dor é a subjetividade do processo doloroso. Sob esse aspecto, as cirurgias bilaterais de terceiros molares, desde que os dentes apresentem grau similar de inclusão, parece ser um excelente modelo de estudo, pois se tem dois momentos cirúrgicos distintos, permitindo se testar diferentes regimes farmacológicos, tendo como parâmetro o mesmo paciente (Lokken *et al.* 1975; Campbell *et al.*, 1997; Campbell *et al.*, 1998)

Dentre os protocolos farmacológicos utilizados no tratamento da dor, destaca-se a analgesia preemptiva, que nada mais é do que a instituição de um regime analgésico previamente ao estímulo nociceptivo, tendo como objetivo prevenir a sensibilização dos nociceptores (hiperalgesia), desencadeada pela lesão tecidual, e a subsequente amplificação da sensação dolorosa ao nível do Sistema Nervoso Central (Ong *et al.*, 2005a). Este conceito foi fundamentado em diversos estudos bem sucedidos em animais, realizados na década de 80, que apresentavam um efeito promissor ao diminuir a dor após o processo de nocicepção (Wolf, 1983). Tal conceito, contudo, quando aplicado em humanos, ainda apresenta resultados contraditórios, que talvez possam ser atribuídos a deficiências metodológicas (Bridgman *et al.*, 1996; Campbell *et al.*, 1998; Ong *et al.*, 2004; Jung *et al.*, 2005; Ong *et al.*, 2005a; Ong *et al.*, 2005b; Young *et al.*, 2006).

Em uma meta-análise realizada por Ong *et al.* (2005a), ficou demonstrado que os Aines, quando usados de maneira preemptiva, apesar de não reduzirem a intensidade de dor, diminuem o consumo de analgésicos no período

pós-operatório, assim como aumentam o tempo para a tomada do primeiro analgésico, conferindo maior conforto ao paciente após a intervenção. Contudo, ao avaliarem o mesmo regime farmacológico com a utilização de antagonistas de NMDA e de opióides, não obtiveram os mesmos resultados, demonstrando que não são todas as drogas que apresentam um efeito preemptivo.

No presente trabalho, optou-se por um coxibe (Aine seletivo para a COX-2), com base em estudos prévios em cirurgias de terceiros molares mandibulares, os quais conseguiram demonstrar um bom efeito analgésico dos coxibes (principalmente em casos de dor aguda), e de maior duração, se comparado ao dos Aines tradicionais (Mehlish *et al.* 2004; Ong *et al.* 2005b).

O lumiracoxibe 400 mg foi escolhido por ser uma droga com poucos estudos no Brasil e por ter sido o coxibe mais testado em fase 2, o que comprovaria sua segurança. Em ensaios empregando-se, como modelo, as cirurgias de terceiros molares, apresentou efeito analgésico rápido e duradouro no controle da dor pós-operatória aguda, sendo superior ao celecoxibe 400 mg (Fricke *et al.*, 2008) e comparável ao rofecoxibe 50 mg (Kellstein *et al.*, 2004), ibuprofeno 400 mg (Zelenakas *et al.*, 2004) e diclofenaco 75 mg (Schnitzer *et al.*, 2005).

Apesar dos questionamentos relacionados à segurança dos coxibes, principalmente quando empregados por tempo prolongado, Farkouh *et al.* (2004) publicaram uma análise da segurança cardiovascular e gastrointestinal deste inibidor da COX-2, comparado ao naproxeno e ibuprofeno, no *Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial* (TARGET). O ensaio, randômico e controlado, incluiu 18.325 pacientes com osteoartrite, acima de 50 anos de idade, os quais receberam lumiracoxib 400 mg duas vezes ao dia, naproxeno 500 mg duas vezes ao dia ou ainda o ibuprofeno 800 mg três vezes por dia. Após um ano de acompanhamento, o desfecho cardiovascular, que incluía infarto agudo do miocárdio (IAM), não variou significativamente entre o lumiracoxibe e demais agentes, independentemente do uso de aspirina.

Todavia, segundo os mesmos autores, houve um aumento não significativo do risco de IAM com lumiracoxibe comparado ao naproxeno, em pacientes que não recebiam aspirina, sendo essa diferença atribuída ao acaso ou ao efeito antitrombótico do naproxeno. Assim, o lumiracoxibe foi indicado pelos pesquisadores do TARGET como o fármaco ideal para o tratamento da osteoartrite.

Aceito isso, e considerando que o tratamento da osteoartrite requer o uso contínuo da droga anti-inflamatória, julgou-se ser bastante seguro o emprego do lumiracoxibe em dose única pré ou pós-operatória.

Um fato que salta aos olhos e não se pode deixar de discutir neste capítulo diz respeito ao tamanho da amostra. Ela foi calculada usando a principal variável, a escala visual analógica (EVA) de 100 mm, empregada para avaliar a intensidade de dor pós-operatória, considerando a diferença de 10 mm como clinicamente significativa, entre os dois lados operados, para cada sujeito da pesquisa.

Considerando-se um erro tipo alfa I de 0,05 e um erro tipo beta II de 90%, e supondo-se que a dor pós-operatória fosse menos intensa em aproximadamente 50% dos voluntários, quando tratados com o lumiracoxibe no pré-operatório, obteve-se o número de 30 voluntários para compor a amostra, com indicação para a cirurgia bilateral dos terceiros molares mandibulares retidos. Este critério foi baseado em estudos anteriores, que avaliaram o possível efeito preemptivo da bupivacaína (Campbell *et al.* 1997) ou do cetorolaco de trometamina (Ong *et al.*, 2004), no mesmo modelo de estudo empregado na presente pesquisa.

A parte experimental foi iniciada em maio de 2007. Ao final do mês de junho de 2008 já haviam sido realizadas 36 exodontias de terceiros molares, 32 delas bilaterais em 16 voluntários; outros 4 sujeitos, que já haviam se submetido à primeira exodontia, estavam aguardando completar o intervalo de 21 dias para serem submetidos à segunda intervenção.

Porém no dia 22 de julho de 2008, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) determinou o cancelamento do registro, em todo o país, da apresentação de 100 mg do anti-inflamatório Prexige® (lumiracoxibe), do Laboratório Novartis, sendo que a apresentação de 400 mg ficou suspensa por 90 dias. A medida foi motivada pelas incertezas a respeito da segurança hepática do medicamento, com base nas decisões de outras agências regulatórias internacionais.

De fato, na Austrália, em agosto de 2007, a *Australian Drug Regulator*, agência oficial que regulamenta o comércio de medicamentos naquele país, retirou a licença do lumiracoxibe, após relatos de oito casos de efeitos adversos hepáticos graves, com a incidência de 2 óbitos e 2 casos de pacientes que necessitaram de transplante de fígado (Burton, 2007). Após a determinação da agência australiana, a mesma medida foi adotada quase em seguida pelo Reino Unido, Canadá, Alemanha e Estados Unidos.

A determinação da agência australiana foi baseada no uso prolongado da apresentação de 200 mg, sendo que no Brasil a formulação mais empregada era o lumiracoxibe 400 mg, por curto prazo (até 10 dias). Apesar disso, a Anvisa iniciou a monitoração das ocorrências de reações adversas associadas ao lumiracoxibe, por considerar necessária uma melhor avaliação do perfil benefício/risco do medicamento.

A ratificação da proibição do uso do lumiracoxibe 400 mg no Brasil, após 90 dias de suspensão, impediu a sequência da presente pesquisa, e a possibilidade de se completar a amostra inicial prevista, que era de 30 voluntários.

Voltando ao conceito de analgesia preemptiva formulado por Moiniche *et al.* (2002), como sendo “o tratamento que previne o estabelecimento de sensibilização central causada pela agressão incisional e inflamatória, iniciando-se previamente à incisão e prolongando-se durante os períodos intraoperatório e pós-operatório inicial”, existe diferença entre lesão incisional e a reação inflamatória, que depende da natureza do procedimento cirúrgico. Em alguns casos, a reação inflamatória é o fator determinante. Isto parece ocorrer nas exodontias de terceiros

molares mandibulares retidos, onde invariavelmente a reação inflamatória em resposta ao afastamento do periósteo, ostectomia e odontosecção é mais importante do que lesão causada pela “simples” incisão com bisturi.

Foi observado que o lumiracoxibe 400 mg, via oral, administrado 1 hora antes da intervenção cirúrgica, estende o período para a tomada do primeiro comprimido de analgésico por praticamente 4 horas (241,5 min), em comparação quando a mesma droga é administrada após o término da intervenção (137,2 min ou aproximadamente 2,2 h). Apesar de esta diferença ter sido observada em termos biológicos, ela não foi consolidada pela aplicação do teste estatístico, o que pode ser atribuído ao tamanho reduzido da amostra.

Em estudos realizados pelo laboratório Novartis, fabricante do Prexige® (nome fantasia da droga em estudo), tomando como modelo as cirurgias de terceiros molares, o tempo necessário para recorrer à medicação analgésica de escape, após a administração do lumiracoxibe variou de 7 a 12 h (Kellstein *et al.*, 2004; Zelenakas *et al.*, 2004); portanto tempo superior aos obtidos no presente estudo. Contudo, é importante salientar que, naqueles estudos, foi avaliada a ação analgésica do lumiracoxibe no tratamento de um quadro de dor já instalado, diferentemente desta pesquisa, onde se avaliou a analgesia preemptiva.

A duração do efeito analgésico preemptivo do lumiracoxibe, em torno de 4 horas, talvez não possa ser considerado como clinicamente significativo para o controle da dor decorrente das exodontias de terceiros molares mandibulares retidos, que usualmente é mais severa entre 6 a 8 horas após a cirurgia (Seymour *et al.*, 1985).

Em contraste, os dados aqui obtidos se aproximam mais dos resultados encontrados por Chan *et al.* (2005), que avaliaram a eficácia de uma dose única de lumiracoxibe em artroplastia de joelho (todavia também em um quadro de dor instalada), sendo o tempo observado para recorrer à primeira dose do analgésico em torno de 3,8 h.

Outros estudos não conseguiram demonstrar qualquer efeito preemptivo de anti-inflamatórios não-esteróides (Bridgman *et al.*, 1996; Campbell

et al. 1998, Jung *et al.*, 2005). Talvez problemas metodológicos ou falhas na interpretação dos resultados possam ter contribuído para esses resultados (Ong *et al.*, 2004).

Contrariamente, a analgesia preemptiva parece ter sido conseguida com Aines não-seletivos para a COX-2, como o ceterolaco de trometamina (Ong *et al.*, 2004) e aqueles seletivos para esta isoenzima, como o rofecoxibe (Ong *et al.*, 2005b) e valdecoxibe (Young *et al.*, 2006), principalmente no que se refere à quantidade de analgésicos utilizados no período pós-operatório, bem como no tempo necessário para a tomada do primeiro analgésico. É importante ressaltar que esse efeito contribui para um melhor conforto pós-operatório, diminui a morbidade pós-cirúrgica e, além disso, diminui o consumo de analgésicos, tornando menos oneroso o tratamento (Ong *et al.*, 2005a).

Em uma meta-análise, em que foi avaliada a eficácia analgésica de uma única dose de lumiracoxibe, comparado ao placebo, em quadros de dor instalada, Roy *et al.* (2007) concluíram que, 12 horas após a administração da droga, 58% dos voluntários necessitaram da medicação analgésica “de escape”, similares aos dados aqui descritos. Isso mostra que, mesmo quando se utilizam medicamentos com boa eficácia analgésica, pela subjetividade do processo doloroso, em casos de dor aguda, o tratamento farmacológico apresenta maior eficácia quando feito de maneira polimedicamentosa, com a utilização de analgésicos “de escape”.

Recentemente, Molon *et al.* (2009), em mamoplastias de aumento, demonstraram o efeito analgésico preemptivo do lumiracoxibe, com base no aumento do tempo da primeira solicitação do analgésico e na redução do consumo global de analgésicos no período pós-operatório.

Cabe ressaltar também que a percepção e reação à dor são características individuais, muito variáveis, mesmo se tratando de procedimentos cirúrgicos similares, com praticamente o mesmo tempo de duração e volume de anestésico empregado (Ong *et al.*, 2004; Ong *et al.*, 2005b), como ocorreu no presente trabalho. Como exemplo, no tempo de 12 h pós-operatórias, por meio da escala visual analógica, um dos voluntários anotou traços que correspondiam a 48

e 44mm, relativos ao tratamento 1 e 2, respectivamente, enquanto a intensidade de dor de outro sujeito da pesquisa, no mesmo tempo de avaliação, foi de 3 e 2mm.

Essa subjetividade do processo doloroso talvez seja um dos grandes desafios na avaliação dos efeitos analgésicos desses medicamentos. Em estudos realizados com o lumiracoxibe 400mg, tomando como modelo as cirurgias de terceiros molares, os resultados médios obtidos na EVA variam de $72,6 \pm 10,3$ (Zelenakas *et al.*, 2004), quando o medicamento foi usado no tratamento de dor, podendo chegar a resultados de cerca de 13 a 33 mm (Ong *et al.*, 2004), em um trabalho delineado de forma similar a atual pesquisa. Isso parece corroborar com o presente trabalho, que apresentou, no tempo de 12h, uma intensidade média de dor (e desvio padrão) de $15,9 (\pm 18,2)$ e $19,0 (\pm 15,9)$, assim avaliadas por meio da EVA, quando testados os regimes preemptivo e preventivo, respectivamente.

Dados recentes, em humanos, indicam que as duas isoformas de cicloxigenase apresentam um papel pró-inflamatório, ou seja, os produtos derivados da COX-1 mediam a fase inicial da inflamação aguda, enquanto a COX-2 seria a responsável pela formação de prostaglandinas numa fase mais mediata do processo inflamatório, por várias horas (Smyth *et al.*, 2009).

Kahn *et al.* (2002) demonstraram que a expressão da COX-2, após a lesão tecidual, leva em torno de 1 a 2 horas para aumentar os níveis de prostaglandinas que irão participar do processo de inflamação aguda. Isto também pode justificar a não significância estatística dos resultados desta pesquisa, quanto ao período de tempo decorrido entre o término da intervenção e a tomada do primeiro comprimido de analgésico, independentemente do lumiracoxibe ser administrado previamente ou logo após a intervenção.

O desenvolvimento de fármacos com o intuito de tratar a dor e modular o processo inflamatório continua em franca expansão. Estudos realizados no final da década de 90 mostram que uma enzima denominada prostaglandina E sintase microssômica (mPGES-1) teria um papel preponderante na gênese das prostaglandinas PGE_2 , sendo um novo alvo potencial para o desenvolvimento de

medicamentos (Jakobsson *et al.*, 1999). Isto porque a mPGES-1 está diretamente relacionada à COX-2, sendo responsável pela excessiva produção de PGE₂, que participa do processo da inflamação, dor, e febre (Scholich & Geisslinger, 2006; Wang *et al.*, 2006; Koeberle & Werz, 2009).

Mesmo com as descobertas recentes, a gênese das prostaglandinas ainda é um assunto extremamente complexo. Por exemplo, a diminuição da atividade da mPGES-1, ao diminuir a produção de PGE₂, pode contribuir para aumentar o substrato e consequentemente aumentar a produção de outras prostaglandinas, com conseqüências fisiológicas ainda desconhecidas (Koeberle & Werz, 2009). Contudo, Wang *et al.*, (2006), por meio da técnica do gene *knockout*, observaram que camundongos sem a mPGES-1 apresentaram maiores níveis de prostaciclina (cardioprotetora), sem alterações nas concentrações de tromboxano (pró-trombótico), o que não interferia nos padrões normais da coagulação sanguínea e da pressão arterial.

É fato que todos os Aines, principalmente quando usados de forma contínua/ prolongada, podem gerar alterações cardiovasculares e aumentar o risco de infarto agudo do miocárdio. É importante ressaltar que isso ocorre com os Aines tradicionais como, por exemplo, o diclofenaco (Ray *et al.*, 2002), mas também ocorre, até com mais frequência e gravidade, com os coxibes, como o rofecoxibe (Bombardier *et al.*, 2000; Bresalier, 2005), motivo pelo qual foi retirado do mercado em vários países, inclusive no Brasil.

Isso pode ser explicado pelo desequilíbrio gerado entre a produção de tromboxano A₂ (que promove a agregação plaquetária), via COX-1, e de prostaciclina (vasodilatadora e antiagregante plaquetária), produzida pela via da COX-2. Ao inibir seletivamente a COX-2, o sistema cardiovascular fica mais sujeito aos efeitos trombóticos (Bombardier *et al.*, 2000; Bresalier, 2005; Drazen, 2005). Soma-se isso ao fato dos Aines também estarem relacionados com outros efeitos adversos como retenção de água, interações com betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina, o que contribui para um quadro

hipertensivo, o que aumenta consideravelmente a incidência de infarto do miocárdio (Pope *et al.*, 1993; Zhao *et al.*, 2001; Whelton *et al.*, 2001).

Embora os efeitos adversos hepáticos sejam incomuns com o uso dos Aines, eles podem trazer impacto à saúde pública devido ao consumo elevado (Sanchez-Matienzo *et al.*, 2006).

Apesar de não ter sido objeto de estudo da presente pesquisa, o emprego do lumiracoxibe não foi acompanhado de efeitos adversos, até mesmo pelo fato da droga ter sido empregada numa única dose.

Acredita-se que o desconforto causado pela restrição ou proibição do uso de alguns coxibes em vários países, como o rofecoxibe, valdecoxibe e, mais recentemente, do lumiracoxibe, podem dissuadir as empresas farmacêuticas de lançar apressadamente qualquer novo anti-inflamatório no mercado.

Na verdade, os primeiros pesquisadores desconfiados já se adiantaram, por meio de um artigo publicado em 2006, que levanta a questão sobre se a complexidade do metabolismo das prostaglandinas não frustrará as perspectivas de um novo fármaco, pois o desligamento da mPGES-1, se por um lado pode resultar na menor produção da PGE₂, de outro pode aumentar a síntese de outras prostaglandinas que também participam no desencadeamento da dor, com consequências fisiológicas desconhecidas (Scholich & Geisslinger, 2006)

Confirmada a hipótese de que os produtos derivados da COX-1 mediam a fase inicial da inflamação aguda, enquanto a COX-2 seria a responsável pela geração de prostaglandinas numa fase posterior do processo inflamatório, por várias horas, futuros trabalhos poderiam ser direcionados para se testar, em humanos, novas dosagens e/ou posologias com Aines não específicos, ou seja, que inibam a COX-1 e a COX-2.

O controle farmacológico da dor, em especial as que ocorrem em função das cirurgias bucais, é alvo de constates estudos, tanto no que se refere aos fármacos adotados quanto à forma de utilização dos mesmos. O presente estudo talvez possa dar suporte ao conceito de analgesia preemptiva, ficando a sugestão que outras pesquisas possam confirmar esta assertiva.

7 CONCLUSÃO

Com base nas condições em que foi realizado o presente trabalho, pode-se concluir que o tratamento com lumiracoxibe, prévio ao estímulo nociceptivo (analgesia preemptiva) ou posterior a ele (analgesia preventiva), promove efeito analgésico similar e efetivo em cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade ED. Terapêutica Medicamentosa em Odontologia, 2^a ed, São Paulo, Artes Médicas, 2006.
2. Archer WH. Surgical treatment of oral cysts. Trans Int Conf Oral Surg. 1967;152.
3. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007; 19(1):117-28.
4. Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61(12):1379-89.
5. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. for the Vigor Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000; 343: 1520–1528.
6. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenomatous chemoprevention trial. N Engl J Med. 2005; 352: 1092–1102.
7. Bridgman JB, Gillgrass TG, Zacharias M. The absence of any pre-emptive analgesic effect for non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Oral Maxillofac Surg. 1996;34(5):428-31.
8. Burton B. Australian drugs regulator cancels registration of COX 2 inhibitor. BMJ. 2007; 335:363.
9. Campbell WI, Kendrick RW, Ramsay-Baggs P, McCaughey W. The effect of pre-operative administration of bupivacaine compared with its postoperative use. Anaesthesia. 1997; 52(12):1212-6.

10. Campbell WI, Kendrick RW, Fee JP. Balanced pre-emptive analgesia: does it work? A double-blind, controlled study in bilaterally symmetrical oral surgery. *Br J Anaesth*. 1998;81(5):727-30.
11. Chan VW, Clark AJ, Davis JC, Wolf RS, Kellstein D, Jayawardene S. The post-operative analgesic efficacy and tolerability of lumiracoxib compared with placebo and naproxen after total knee or hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(10):1491-500.
12. Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin Pharmacol Ther*. 1976; 20(2):241-50.
13. Dionne R. Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes? *Compend Contin Educ Dent*. 2000; 21(1):48, 51-4, 56.
14. Drazen JM. COX-2 inhibitors--a lesson in unexpected problems. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1131-2.
15. Eliasson S, Heimdahl A, Nordenram A. Pathological changes related to long-term impaction of third molars. A radiographic study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1989; 18(4):210-2.
16. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ *et al*. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675-684.
17. Fricke J, Davis N, Yu V, Krammer G. Lumiracoxib 400 mg compared with celecoxib 400 mg and placebo for treating pain following dental surgery: a randomized, controlled trial. *J Pain*. 2008; 9(1):20-7.
18. Garcia Rodrigues LA, Ruigomez A, Jick H. A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practise research data base in the United Kingdom. *Pharmacotherapy*. 1997; 17: 721-728.

19. Garcia JBS, Issy AM, Salomão R, Sakata RK. Preemptive analgesia with epidural bupivacaine plus fentanyl in gynecological surgery – effects on serum interleukin-6 concentration. *Acute Pain*, 2002; 75: 25-38.
20. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *Br Med J*. 2005; 330: 1366–1373.
21. Jung YS, Kim MK, Um YJ, Park HS, Lee EW, Kang JW. The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: comparison on effect of preemptive analgesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2005; 100(5):559-63.
22. Kalbag J, Yeh CM, Milosavljev S, Lasseter K, Oberstein S, Rordorf C. No influence of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of lumiracoxib, an oral COX-2 selective inhibitor. *Pharmacol Res*. 2004;50(2):181-6.
23. Kellstein D, Ott D, Jayawardene S, Fricke J. Analgesic efficacy of a single dose of lumiracoxib compared with rofecoxib, celecoxib and placebo in the treatment of post-operative dental pain. *Int J Clin Pract*. 2004; 58(3):244-50.
24. Ker J, Van Wyk CJ. A case of takotsubo cardiomyopathy precipitated by lumiracoxib, a selective COX-2 inhibitor. *Cardiovasc J Afr* 2007;18(6):383-4.
25. Khan AA, Brahim JS, Rowan JS, Dionne RA. In vivo selectivity of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the oral surgery model. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 72(1):44-9.
26. Khan AA, Iadarola M, Yang HY, Dionne RA. Expression of COX-1 and COX-2 in a clinical model of acute inflammation. *J Pain*. 2007; 8(4):349-54.
27. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*. 2000 Oct; 93(4):1138-43.
28. Koeberle A, Werz O. Inhibitors of the Microsomal Prostaglandin E(2) Synthase-1 as Alternative to Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) - A Critical Review. *Curr Med Chem*. 2009 . [Epub ahead of print].

29. Lökken P, Olsen I, Bruaset I, Norman-Pedersen K. Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol*. 1975; 8(3-4):209-16.
30. Mehlich DR, Desjardins PJ, Daniels S, Hubbard RC. The analgesic efficacy of intramuscular parecoxib sodium in postoperative dental pain. *J Am Dent Assoc*. 2004;135(11):1578-90.
31. Mercier P, Precious D. Risks and benefits of removal of impacted third molars. A critical review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1992; 21(1):17-27.
32. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. The role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002; 96, 725-741.
33. Molon V, Kruehl CDP, Maioli DT, Caran JG, Lovison RC. Avaliação do efeito analgésico preemptivo do lumiracoxibe comparado com placebo nas primeiras 24 horas de pós-operatório. *Rev Col Bras Cir* 2009;36(1):3-8.
34. Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr*. 2008; 19(2):102-7.
35. Morse Z, Tump A, Kevelham E. Ibuprofen as a pre-emptive analgesic is as effective as rofecoxib for mandibular third molar surgery. *Odontology*. 2006; 94(1):59-63.
36. NIH Consensus development conference on removal of third molars. *J Oral Surg*. 1980; 38: 235-236.
37. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005; 352(11): 1081-1091.
38. Ong KS, Seymour RA, Chen FG, Ho VC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 33(8):771-6.

39. Ong KS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100(3):757-73.
40. Ong KS, Seymour RA, Yeo JF, Ho KH, Lirk P. The efficacy of preoperative versus postoperative rofecoxib for preventing acute postoperative dental pain: a prospective randomized crossover study using bilateral symmetrical oral surgery. *Clin J Pain*. 2005; 21(6):536-42.
41. Pell GJ, Gregori GT. Report on a ten-year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth, *Am J Orthod* 28:660,1942. Apud Peterson LJ *et al*. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*, 2ª. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996.
42. Peterson LJ. Rationale for Removing Impacted Teeth: When to Extract or not to Extract. *Jour Am Dent Assoc*. 1992; 123: 198-204.
43. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 477-484.
44. Ray WA, Stein MC, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet*. 2002; 359: 118-123.
45. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. 2007; 42:3-27.
46. Richardson ME. The etiology and prediction of mandibular third molar impaction. *Angle Orthod*. 1977; 47(3):165-72.
47. Roy YM, Derry S, Moore RA. Single dose oral lumiracoxib for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17(4).
48. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther*. 2006; 28(8):1123-32.

49. Scholich K, Geisslinger G. Is mPGES-1 a promising target for pain therapy? *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27(8):399-401.
50. Schnitzer TJ, Gitton X, Jayawardene S, Sloan VS. Lumiracoxib in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute postoperative dental pain: results of three dose-response studies. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(1):151-61.
51. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into postoperative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985;23:410-18.
52. Smyth EM, Grosser T, Wang M, Yu Y, FitzGerald, GA. Prostanoids in health and disease. *Journal of Lipid Research*, 2009;50:S423-8.
53. Stix G. Pontaria contra a dor. *Scientific American Brasil*, 2007;90-3. Disponível no site www.sciam.com.br.
54. Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002; 42:553-83.
55. Van Gool AV, Ten Bosch JJ, Bering G. Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molars. *Int J Oral Surg*, Copenhagen, 1977; 6(1):29-37.
56. Wang M, Zukas AM, Hui Y, Ricciotti E, Puré E, FitzGerald GA. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(39):14507-12.
57. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Berburg KM. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: A randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Therap.* 2001; 8: 85–95.

58. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983; 306(5944):686-8.
59. Young AN, Taylor RW, Taylor SE, Linnebur SA, Buschang PH. Evaluation of preemptive valdecoxib therapy on initial archwire placement discomfort in adults. *Angle Orthod*. 2006;76(2):251-9.
60. Zelenakas K, Fricke JR Jr, Jayawardene S, Kellstein D. Analgesic efficacy of single oral doses of lumiracoxib and ibuprofen in patients with postoperative dental pain. *Int J Clin Pract*. 2004; 58(3):251-6.
61. Zhao SZ, Reynolds MW, Lejkowith J, Whelton A, Arellano FM. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the WHO/Uppsala Monitoring Centre safety database. *Clin Ther*. 2001; 23(9): 1478–1491.

Anexo 1

Certificado de aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FOP/ Unicamp, sob o protocolo 059/2006



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

CERTIFICADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da FOP-UNICAMP certifica que o projeto de pesquisa "**Analgésia preemptiva versus analgesia preventiva com lumiracoxibe em dráguas de tercéiros molares mandibulares retidos**", protocolo nº 059/2006, dos pesquisadores Eduardo Dias de Andrade e Alcides Moreira, satisfaz as exigências do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde para as pesquisas em seres humanos e foi aprovado por este comitê em 30/06/2006.

The Ethics Committee in Research of the School of Dentistry of Piracicaba - State University of Campinas, certify that the project "**Preemptive vs preventive analgesia with lumiracoxib in impacted lower third molar surgery**", register number 059/2006, of Eduardo Dias de Andrade and Alcides Moreira, comply with the recommendations of the National Health Council - Ministry of Health of Brazil for research in human subjects and therefore was approved by this committee at .



Prof. Dra. Cecília Gatti Guirado
Secretária
CEF/FOP/UNICAMP

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

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

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As informações contidas neste termo foram fornecidas pelo Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade (Orientador do trabalho) e pelo cirurgião-dentista Alcides Moreira (Orientando), aluno do Curso de Doutorado em Odontologia – Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp, para firmar acordo consentimento livre e esclarecido, através do qual você, sujeito 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 livre de qualquer coação.

Título do trabalho: **“Analgesia preemptiva versus analgesia preventiva com lumiracoxibe em cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos.”**

1 Objetivos

Este trabalho visa comparar o efeito analgésico de uma droga com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, o lumiracoxibe, quando empregado por meio de 2 regimes distintos, tomando como modelo de estudo as exodontias bilaterais de terceiros molares mandibulares retidos. Em outras palavras, este estudo vai avaliar se o lumiracoxibe é mais efetivo no controle da dor quando administrado 1 hora antes ou 10 minutos após a cirurgia.

2 Justificativa

O controle da dor pós-operatória se faz necessário nas cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos. Caso se confirme a hipótese de que o lumiracoxibe, quando usado de maneira preemptiva, apresente maior atividade analgésica, pretende-se estabelecer um protocolo medicamentoso para o controle de dor nesse tipo de intervenção.

3 Procedimentos da pesquisa

As cirurgias serão realizadas por um aluno do Programa de Pós-Graduação da área de Cirurgia. Por ocasião das cirurgias, com uma hora de antecedência, será administrado um comprimido de lumiracoxibe 400 mg (ou placebo), via oral, em dose única, seguido da administração de placebo (ou lumiracoxibe), 10 minutos após o término do procedimento. Os voluntários receberão então uma ficha de avaliação de dor, que deverá ser preenchida e devolvida na consulta de retorno. Na exodontia seguinte, a ser realizada cerca de 21 dias após a primeira, será invertida a ordem dos tratamentos.

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

Nos casos em que a intensidade de dor obrigue o uso de medicação analgésica adicional, os voluntários serão orientados a tomar 1 comprimido de paracetamol 750 mg, fornecido pelo pesquisador, devendo repetir este procedimento a cada 6 horas enquanto a dor persistir.

4 Desconforto e riscos possíveis, e benefícios esperados

Os efeitos colaterais adversos associados com o uso do lumiracoxibe não são freqüentes, especialmente quando o fármaco é empregado em dose única, como é o caso da presente pesquisa. Entretanto, alguns voluntários poderão apresentar cefaléia, tosse ou ligeiro desconforto gástrico, que deverão desaparecer após a cessação dos efeitos da droga, sem que haja necessidade de reparar qualquer dano eventual e/ou indenização ou mesmo suspender ou encerrar a pesquisa.

Como benefício espera-se um maior conforto pós-operatório no que se refere à dor e edema (inchaço). Além disso, esse medicamento apresenta maior efeito analgésico bem como menor risco de efeitos adversos quando comparado aos outros de sua classe.

5 Forma de acompanhamento e assistência

Todos os voluntários submetidos à pesquisa poderão entrar em contato com a Área de Cirurgia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Unicamp ou com um dos pesquisadores para eventuais esclarecimentos com relação à pesquisa, caso apresente alguma complicação decorrente da cirurgia e/ou da medicação.

6 Garantia de sigilo

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

7 Formas de ressarcimento de despesas e de indenização

Não estão previstas despesas aos sujeitos nesta pesquisa, visto que a medicação será fornecida pelos pesquisadores e as cirurgias a serem realizadas não serão remuneradas.

8 Retirada do consentimento

O voluntário tem o direito de se retirar do estudo, a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem qualquer punição ou prejuízo ao seu tratamento, conforme estabelecido pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Ministério da Saúde.

9 Consentimento

Eu, _____, certifico ter lido todas as informações acima citadas e estar suficientemente esclarecido de todos os itens pelo Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade e pelo cirurgião-dentista Alcides Moreira. Estou plenamente de acordo e autorizo a minha participação neste experimento e dispenso o recebimento de qualquer auxílio financeiro.

Piracicaba, _____ de _____ de 2006.

Nome: _____

Assinatura: _____

1ª Via - Instituição; 2ª Via do Voluntário.

Forma de contato com os pesquisadores:

Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade
Av. Limeira, 901
13414-903 Piracicaba – SP
Fone: (19) 2106 5354
e-mail: eandrade@fop.unicamp.br

Alcides Moreira
Av. Limeira, 901
13414-903 Piracicaba – SP
Fone: (19) 2106 5308
e-mail: a.moreira@fop.unicamp.br

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: (019) 3412 5349
Av. Limeira, 901, caixa postal 52
3414-903 Piracicaba – SP
e-mail: cep@fop.unicamp.br
www.fop.unicamp.br/cep

Anexo 3 - Ficha de avaliação para o operador

Protocolo de pesquisa



Projeto: “Analgesia preemptiva *versus* analgesia preventiva com lumiracoxibe em cirurgias de terceiros molares mandibulares retidos”.

Nome do paciente: _____ Data: ____/____/____

Primeira Cirurgia ()

Primeira Cirurgia ()

Dente: () 38

() 48

TRATAMENTO 1 ()

TRATAMENTO 2 ()

Início da cirurgia (a partir da incisão): ____h____

Término da cirurgia (sutura da ferida) : ____h____

Volume de anestésico empregado: (número de tubetes): _____

Intercorrências (descrever) : _____

Anexo 4 - Ficha de avaliação para os voluntários da pesquisa

Protocolo de pesquisa



Nome: _____ Data: ____/____/____

Término da cirurgia: ____h____

TRATAMENTO 1 ()

TRATAMENTO 2 ()

1) Anote o horário no qual cessaram os efeitos da anestesia ____:____

2) Anote o horário da tomada do primeiro comprimido de analgésico ____:____

3) Anote quantos comprimidos do analgésico você tomou após a cirurgia? _____

4) Assinale, com um traço vertical, a sua sensação de dor nos seguintes horários:

____h____

nenhuma dor _____ pior dor possível

____h____

nenhuma dor _____ pior dor possível

____h____

nenhuma dor _____ pior dor possível

____h____

nenhuma dor _____ pior dor possível

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

() Ruim

() Razoável

() Bom

() Ótimo