



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JADSON ALÍPIO SANTANA DE SOUSA SANTOS

**ESTUDO COMPARATIVO DA ANALGESIA
PREEMPTIVA DO TRAMADOL COMBINADO A
DEXAMETASONA E DICLOFENACO DE SÓDIO EM
CIRURGIA DE TERCEIRO MOLAR**

**ARACAJU
2011**

JADSON ALÍPIO SANTANA DE SOUSA SANTOS

**ESTUDO COMPARATIVO DA ANALGESIA
PREEMPTIVA DO TRAMADOL COMBINADO A
DEXAMETASONA E DICLOFENACO DE SÓDIO EM
CIRURGIA DE TERCEIRO MOLAR**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Ferreira da Silva

**ARACAJU
2011**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar todos os meus passos para que pudesse chegar até aqui. Aos meus pais, por proporcionar a vida. Meus irmãos que estão sempre ao meu lado durante tomadas de decisões da minha vida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Carlos, obrigado por acreditar e confiar em mim, e ter me proporcionado a realização de uma pesquisa de mestrado. Muito obrigado pelo convívio durante este tempo e saiba que é um exemplo de ser humano para mim.

Ao meu grande amigo, Prof. Doutorando Mirabeau, te admiro demais. Obrigado por ser um bom ouvinte, pelos conselhos profissionais e de vida. Desejo para você todas as coisas boas e que com sua vontade conseguirá ultrapassar qualquer obstáculo.

Aos amigos Carla Garcez, Marcelo Maia, Henrique Feitosa, pelas palavras de incentivo durante este período do mestrado e Thiago Santana pela ajuda durante a produção de trabalho científico e também incentivador quanto à pesquisa.

Aos professores do NPGME, em especial, a Dr. José Augusto, Dr^a. Josimari Melo, Dr. Leonardo Bonjardim, Dr^a. Rosana Cipolloti e Dr^a. Sara Thomazzi pelos ensinamentos durante a pós-graduação Stricto Sensu. Em especial, a Prof^a. Josimari Melo, por aperfeiçoar este estudo durante o período da qualificação.

A chefe do Departamento de Odontologia, Prof^a. Dr^a. Marta Piva, pela compreensão a respeito do estudo que estava sendo desenvolvido no ambulatório de Cirurgia Buco Maxilo Facial. Aos pacientes que participaram do estudo e aos funcionários do Departamento de Odontologia: Gil, Neide e Val. E aos alunos de graduação Laerte, Ana Carla e Renato. Muito Obrigado.

RESUMO

Este ensaio clínico aleatório e duplo-cego investigou o efeito da analgesia preemptiva da associação de tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio, no controle de dor, trismo e edema. Trinta pacientes foram submetidos à cirurgia para remoção de terceiros molares inferiores bilaterais impactados e o paciente foi seu próprio controle. A primeira cirurgia foi, então, realizada no lado direito ou esquerdo e realizada a ingestão de um único comprimido da associação medicamentosa tramadol+dexametasona ou tramadol+diclofenaco de sódio, mediante técnica de aleatoriedade. O lado oposto foi operado após uma semana à primeira cirurgia. Para avaliação do grau de edema e trismo foram realizadas medidas antropométricas e de máxima abertura bucal, respectivamente, no período pré e pós-operatório. O paciente pôde utilizar, como medicação resgate, o paracetamol, sempre que necessário para controlar a dor pós-operatória. Após a cirurgia, foi fornecida para todos os pacientes uma ficha, contendo a escala visual analógica (EVA) e uma tabela para informar o consumo de medicação resgate. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,08$) quanto à intensidade da dor entre associações medicamentosas avaliadas. Ao comparar-se a analgesia proporcionada pelo tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio, os resultados mostraram que o protocolo tramadol+dexametasona apresentou menores escores de dor, comparado ao protocolo tramadol+diclofenaco de sódio, no controle da dor nos tempos avaliados. Além disso, em ambos os protocolos observou-se uma média de escores abaixo de 50 mm, o que representa uma dor do tipo moderada. Houve diferença significativa entre protocolos quanto às variáveis trismo ($p<0,01$), sendo o protocolo tramadol+dexametasona o que apresentou um menor trismo. Em relação ao edema pós-cirúrgico, também foi observado, diferença significativa, demonstrando menor edema para o protocolo tramadol+dexametasona, mais especificamente nas medidas ângulo – asa do nariz ($p=0,001$), comissura labial ($p<0,001$) e mento ($p<0,001$). Desse modo, constatou-se que os protocolos avaliados não mostraram diferenças significativas, quanto à redução da dor no período pós-operatório à cirurgia de terceiro molar, mas em ambos foram notificados escores de dor categorizados na EVA, como sendo uma dor leve a moderada. Em relação ao controle de inflamação, o protocolo tramadol+dexametasona mostrou ser mais eficaz, com diferenças estatísticas significativas quanto ao grau de edema e trismo comparado ao tramadol+diclofenaco de sódio.

Descritores: analgesia; dor pós-operatória; terceiro molar

ABSTRACT

The aim of the present randomized, double-blind clinical trial was to investigate the effect of preemptive analgesia through a combination of tramadol+dexamethasone and tramadol+diclofenac sodium. Thirty patients were submitted to surgery for the bilateral removal of impacted lower third molars, with one side operated at a time. The first surgery was performed on one side with the preemptive oral administration of a single tablet of either tramadol+dexamethasone or tramadol+diclofenac sodium. The opposite side was operated a week later using the other drug combination. Anthropometric measurements and maximal mouth opening were determined in both the preoperative and postoperative period to assess the degree of swelling and trismus, respectively. As a rescue drug, the patients were permitted to use acetaminophen when needed to control postoperative pain. The patients were given a chart with a visual analog scale (VAS) to record postoperative pain and rescue drug intake. No statistically significant difference was detected with regard to pain intensity between the drug combinations ($p = 0.08$). Pain scores were lower with the tramadol+dexamethasone combination in comparison to the tramadol+diclofenac sodium combinations at the different evaluation times. With both protocols, mean VAS values were below 50 mm, representing moderate pain. With regard to trismus, the tramadol+dexamethasone combination allowed significantly greater postoperative mouth opening ($p < 0.01$). The tramadol+dexamethasone combination also demonstrated a significantly lesser degree of swelling, specifically for the measurements from the angle of the mandible to the ala of nose ($p = 0.001$), labial commissure ($p < 0.001$) and mentus ($p < 0.001$). No significant differences between the drug combinations were found regarding pain in the postoperative period following third molar surgery, as mild to moderate pain was reported using both protocols (determined by VAS values). With regard to inflammation, the tramadol+dexamethasone proved more effective than tramadol+diclofenac sodium, with statistically significant differences with regard to the degree of swelling and trismus.

Keywords: analgesia, postoperative pain, third molar.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Classificação de Winter. A – impactação mesioangular; B- impactação horizontal; C – impactação vertical; D – impactação distoangular..... 30
- FIGURA 2 - Classificação de Pell & Gregory, com relação ao 3º molar impactado com o ramo ascendente da mandíbula e a distal do 2º molar irrompido. Classes 1, 2 e 3..... 30
- FIGURA 3 - Classificação de Pell & Gregory, quanto a relação do 3º molar impactado com o arco dental. Posições A, B e C 30
- FIGURA 4 - Medicamentos fornecidos aos pacientes de forma codificada: 1 e 2..... 30
- FIGURA 5 - Mensuração do grau de abertura bucal, através de uma escala que mede amplitude de movimento..... 33
- FIGURA 6 - Técnica antropométrica de mensuração de edema facial..... 34
- FIGURA 7 - Diagrama do estudo, demonstrando a distribuição dos pacientes com terceiros molares inferiores impactados para a cirurgia em momentos diferentes entre lados 36
- FIGURA 8 - Intensidade da dor nos protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio ao longo do tempo pós-operatório..... 39
- FIGURA 9 - Média da dose analgésica utilizado pelos pacientes no período pós-operatório, para alívio da dor, entre os protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio 40
- FIGURA 10 – Probabilidade do tempo de resgate analgésico para alívio da dor no período pós-operatório, entre os protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio 41

FIGURA 11 - Média da medida do trismo entre os protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio, no segundo e sétimo dia do período pós-operatório... 42

LISTA DE TABELAS E QUADROS

QUADRO I - Critérios de inclusão da seleção da amostra.....	37
TABELA 1 - Dados demográficos da amostra	37
TABELA 2 - Características da amostra quanto ao procedimento cirúrgico.....	37
TABELA 3 – Intensidade da dor obtida através da escala visual analógica em cada tempo avaliado	38
TABELA 4 - Média das medidas do trismo, entre os protocolos, nos tempos avaliados	42
TABELA 5 - Medidas de avaliação do edema entre os protocolos após dois dias da intervenção cirúrgica.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
AUC	Área sob a curva
COX	Ciclooxigenase
EVA	Escala visual analógica
EPm	Erro padrão
H	Hora
IC	Intervalo de confiança
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
Kg	Quilograma
LOX	Lipoxigenase
m	Metro
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
n	Número
ng	Nanograma
SNC	Sistema Nervoso Central
PG	Prostaglandina
PGI	Prostaciclina
TX	Tromboxano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Terceiros molares e impactação óssea	13
2.2 Dor pós-operatória	17
2.3 Analgesia preemptiva	18
2.4 Terapêutica aplicada	19
2.4.1 Opióides (tramadol)	19
2.4.2 Anti-inflamatórios (não esteróides e corticoesteróides)	22
2.4.3 Associações de medicamentos	29
3 OBJETIVOS	31
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
4.1 Tipo de estudo	32
4.2 Local do estudo	32
4.3 Casuística	32
4.4 Protocolo do estudo	33
4.5 Aspectos éticos	35
4.6 Avaliação da dor, do trismo e edema	36
4.6.1 Dor	36
4.6.2 Trismo	36
4.6.3 Edema	37
4.7 Análise e interpretação dos dados	39
5 RESULTADOS	40
6 DISCUSSÃO	48
7 CONCLUSÕES	53
REFERÊNCIAS	54
APÊNDICE A -	63
APÊNDICE B -	65
ANEXO A -	66

1 INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor define a dor como uma experiência emocional e sensorial desagradável associada com verdadeira ou potencial lesão tecidual (MERSKEY & BOGDUK, 1994). É uma experiência sensorial multidimensional que é intrinsecamente desagradável e pode variar em intensidade, qualidade, duração e localização (CONDERRE et al., 1993; POZOS-GUILLÉN et al., 2007).

Usualmente, pacientes associam cuidados odontológicos com presença de dor e o fato de experimentá-la os faz evitar ou adiar o tratamento, tornando mais difícil sua resolutividade. Dentre os procedimentos odontológicos, a cirurgia de terceiro molar constitui num modelo comum para realização de testes que avaliam eficácia analgésica no controle de dor pós-operatória (COOPER; BEAVER, 1976).

A dor relacionada ao período pós-operatório à cirurgia de terceiro molar geralmente se apresenta de forma aguda, de intensidade moderada a intensa, e por isso, tem sido sugerida na literatura a prevenção da dor através da analgesia preemptiva como forma de tratamento mais eficiente do que tratá-la após ter sido induzida e conseqüentemente manifestada (ONG; SEYMOUR, 2003).

A analgesia preemptiva deve ser proporcionada antes de o estímulo doloroso ser iniciado com o intuito de prevenir ou reduzir a dor subsequente. Diferentes classes de drogas analgésicas têm sido utilizadas para esta finalidade: anestésicos locais, anti-inflamatórios e analgésicos opióides (DICKENSON; SULLIVAN, 1990; WILSON; LEITH; JACKSON, 1994; NORMAN; DALEY; LINDSEY, 2001; REUBEN; SKLAR; EL-MANSOURI, 2001). Muitos estudos têm se dedicado à observação de tratamentos antinociceptivos realizados previamente à injúria (NEUPERT et al., 1992; DIONNE et al., 2003; JOSHI, PARARA e MACFARLANE, 2004; AOKI et al., 2006; BAMGBOSE et al., 2005; JUNG et al., 2005; ONG et al., 2005; SENER et al., 2005; GRAZIANI et al., 2006; LIMA; FONTANELLA, 2006; PEKTAS et al., 2007; POZOS-GUILLÉN et al., 2007; LAUREANO FILHO et al., 2008; KACZMARZYK et al., 2010).

Muitos estudos procuraram demonstrar a eficácia analgésica de medicamentos sob regime preemptivo e parâmetros comparativos, isoladamente ou associados, mas nenhum comparou a associação do tramadol com dexametasona e tramadol com diclofenaco de sódio no controle da dor pós-operatória à cirurgia de terceiro molar mandibular. A demonstração da eficácia proporcionada pela administração preemptiva do tramadol e desses anti-inflamatórios comparada ao tratamento placebo pôde ser evidenciada em alguns estudos (NEUPERT et al., 1992; HYRKAS et al., 1993; ONG e TAN, 2004; ONG et al., 2004; ONG et al., 2005; POZOS-GUILLÉN et al., 2005; AOKI et al., 2006; LIMA; FONTANELLA, 2006; PEKTAS et al., 2007; POZOS-GUILLÉN et al., 2007; KACZMARZYK et al., 2010).

A avaliação do efeito da administração preemptiva do tramadol associado a anti-inflamatório não-esteróide ou corticoesteróide como a dexametasona e diclofenaco de sódio se faz necessária para constatar que benefícios clínicos podem ser observados quando na administração de um opióide e anti-inflamatório, especialmente com a associação de um corticóide como a dexametasona, fármaco considerado de potência alta (GOODMAN; GILMAN, 1997). Desta forma, esta pesquisa buscou comparar dois regimes terapêuticos. Para tanto, o tramadol combinado à dexametasona ou ao diclofenaco de sódio foram os tratamentos de escolha para avaliação da eficácia analgésica, na expectativa de que esses protocolos possam se constituir em regimes viáveis para o planejamento deste tipo de intervenção cirúrgica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TERCEIROS MOLARES E IMPACTAÇÃO ÓSSEA

Os terceiros molares são os últimos dentes a irromperem na cavidade bucal e, por esse motivo, os de maior probabilidade de não encontrarem espaço para sua irrupção (PETERSON, 2005). Em função disto, estes dentes tornam-se frequentemente impactados. A etiologia desta impactação tem sido relacionada, principalmente, à falta de espaço disponível na região, devido ao comprimento inadequado do arco ósseo, característica acentuada na população moderna, que parece apresentar esta condição decorrente das alterações dos hábitos alimentares e melhores condições de saúde bucal (TRAINA, 2004).

A irrupção dos terceiros molares ocorre numa média de idade de 20 anos, embora em alguns pacientes possa continuar até os 25 anos. Especificamente quanto ao terceiro molar inferior, durante o desenvolvimento normal, este dente inicia seu desenvolvimento com uma angulação horizontal, e, à medida que o dente se desenvolve e a mandíbula cresce, a angulação muda de horizontal para mesioangular e daí para a vertical. A falha na rotação de mesioangular para uma posição vertical demonstra a maior frequência de impactação destes dentes. A prevalência deste tipo de angulação impactada, a mesioangular, representa cerca de 43% de todos os dentes impactados. A segunda maior frequência de impactação, a posição vertical, é responsável por cerca de 38% de todas as impactações. As menos frequentes são as de angulação horizontal, vistas aproximadamente em 3% de todas as impactações mandibulares (PETERSON, 2005).

A remoção de dentes impactados pode ser extremamente difícil ou relativamente sem dificuldades e fácil. Para determinar o grau de dificuldade antes da execução da cirurgia, o cirurgião deve examinar metodicamente o paciente. O fator principal para determinar a dificuldade da remoção é a facilidade de acesso. A acessibilidade é determinada pela facilidade de exposição do dente, do preparo do trajeto de saída do dente, e do preparo de um ponto de apoio. Para isto, foram estabelecidos alguns sistemas de classificação para os dentes impactados (PETERSON, 2005).

A maioria das classificações resulta de análises radiográficas. O primeiro sistema de classificação emprega a descrição do tipo de angulação do longo eixo de um terceiro molar impactado em relação ao longo eixo do segundo molar (Classificação de Winter). Alguns dentes, em certas inclinações, são extraídos de forma convencional, ao passo que outros, pela sua inclinação, necessitam de retirada de uma quantidade substancial de osso. Esse sistema possibilita uma avaliação inicial da dificuldade da extração. Na impaction mesioangular, o dente impactado está inclinado para a mesial ou anteriormente em relação ao segundo molar. Este tipo de impaction é o de maior prevalência. A impaction horizontal é a menos frequente e é considerada a mais difícil de ser solucionada quanto a sua extração. Na impaction vertical, o longo eixo do dente impactado segue o mesmo sentido do longo eixo do segundo molar. Essa impaction ocorre como a segunda maior em frequência. E a impaction distoangular, o longo eixo do terceiro molar está distal ou posteriormente angulado em relação ao segundo molar (Figura 1) (PETERSON, 2005).

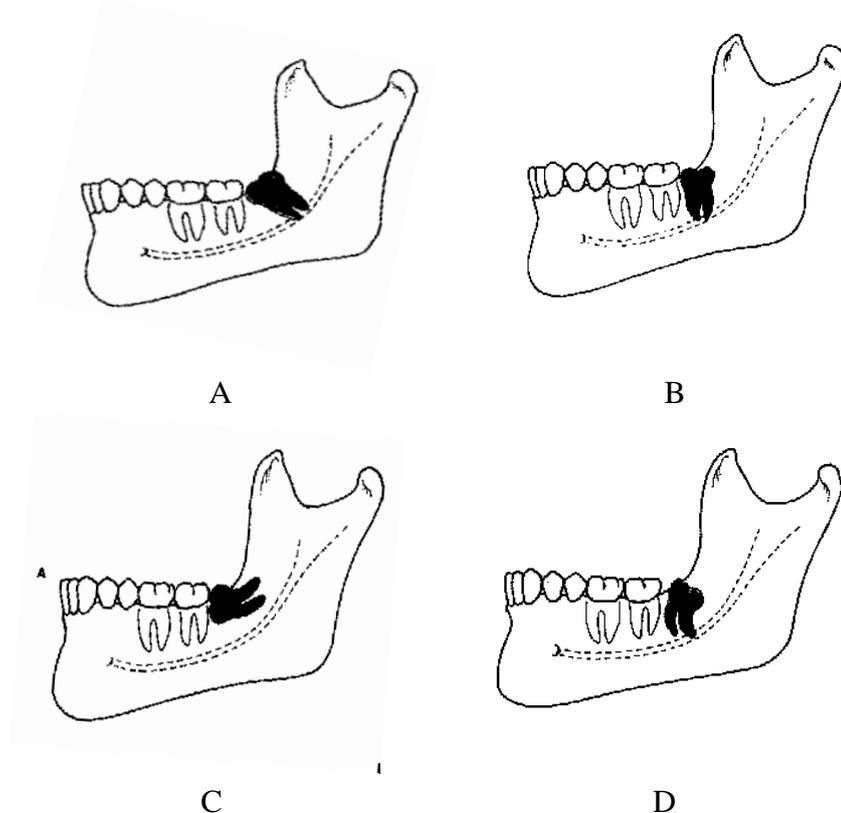


Figura 1: Classificação de Winter. A – impaction mesioangular; B- impaction horizontal; C – impaction vertical; D – impaction distoangular.

Outro método de classificação de terceiros molares impactados se baseia na quantidade de dente impactado que está coberta por osso do ramo mandibular. Essa classificação é conhecida como a classificação de Pell & Gregory. Se o diâmetro mesiodistal da coroa está completamente à frente do bordo anterior do ramo mandibular, trata-se de relação de classe 1. Se o dente estiver posicionado posteriormente, de forma que cerca de sua metade esteja coberta pelo ramo, o dente está em relação de classe 2 com o ramo. Ocorre uma relação de classe 3 entre o osso e o ramo, quando o dente está localizado completamente dentro do ramo mandibular (Figura 2) (PETERSON, 2005).

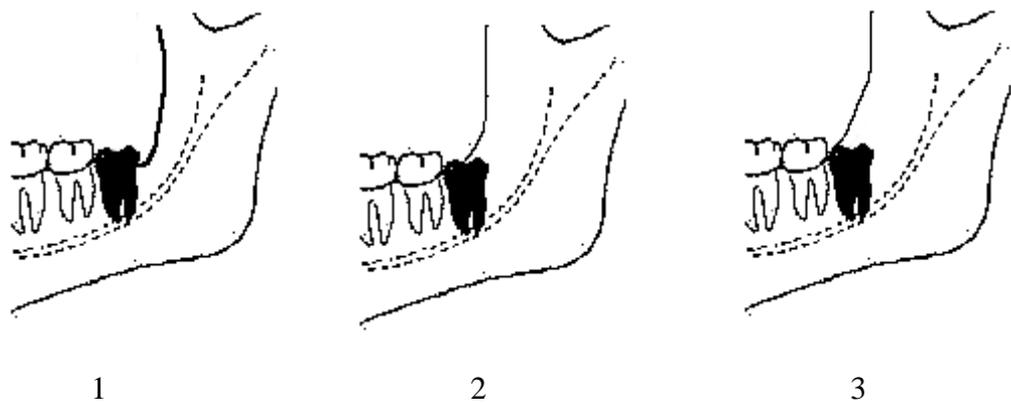


Figura 2: Classificação de Pell & Gregory, com relação ao 3º molar impactado com o ramo ascendente da mandíbula e a distal do 2º molar irrompido. Classes 1, 2 e 3.

A profundidade do dente impactado comparada com a altura do segundo molar adjacente estabelece outro sistema de classificação para determinar a dificuldade na remoção do dente impactado. Essa classificação também foi proposta por Pell & Gregory e é chamada de classificação de Pell & Gregory posições A, B e C. Nela, o grau de dificuldade é medido pela espessura de osso suprajacente, sendo que o grau de dificuldade aumenta à proporção que aumenta a profundidade de dente impactado. Uma impaction de posição A é aquela em que a face oclusal do dente impactado está no mesmo, ou quase no mesmo, nível do plano oclusal do segundo molar. Uma impaction do tipo posição B é aquela em que a superfície oclusal do dente impactado está entre o plano oclusal e a linha cervical do segundo molar. A impaction de posição C é aquela

quando a superfície oclusal do dente impactado está abaixo da linha cervical do segundo molar (Figura 3) (PETERSON, 2005).

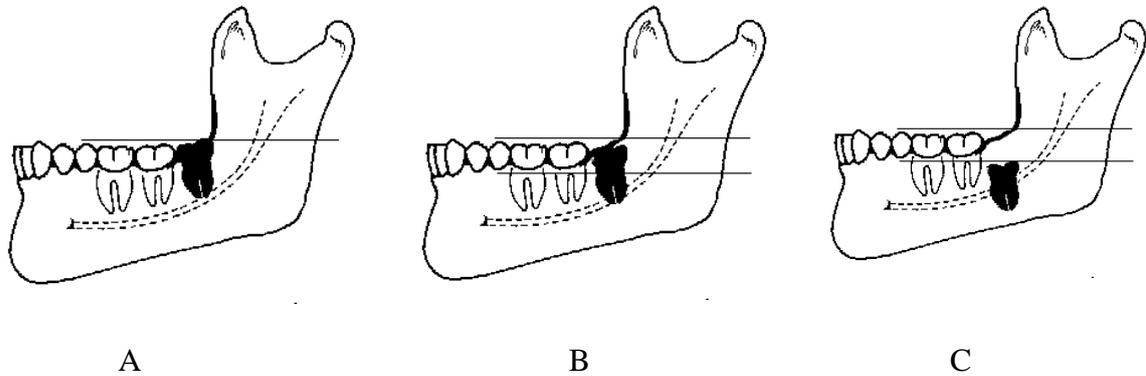


Figura 3: Classificação de Pell e Gregory, quanto a relação do 3º molar impactado com o arco dental. Posições A, B e C.

Como regra geral, todos os dentes impactados devem ser removidos, a menos que a remoção seja contraindicada. Se isso não for feito, haverá um aumento da incidência de morbidade tecidual local, da perda de dentes e ossos adjacentes e do potencial de lesão às estruturas vitais adjacentes (PETERSON, 2005).

A cirurgia de terceiro molar inferior resulta, na maioria das vezes, em dor aguda, do tipo moderada a intensa, e, por tal motivo, tem sido utilizada como um excelente modelo de ensaio clínico para estudos que procuram avaliar a dor (ONG; SEYMOUR, 2003).

2.2 DOR PÓS-OPERATÓRIA

Na prática clínica, a dor é uma das sensações mais frequentemente observadas. Apesar dos sinais característicos presentes em cada tipo de dor, a individualidade de cada paciente deve ser considerada. Esta pode variar de acordo com a experiência dolorosa prévia, com fatores psicológicos, gênero, personalidade, diferenças étnicas, estado de saúde, idade etc (FERREIRA; WANNMACHER, 1995).

Por constituir uma experiência multidimensional, pressupõe-se que para a dor existem dois componentes principais: a sensação dolorosa propriamente dita ou nocicepção e a reatividade emocional à dor. A nocicepção se refere à atividade do sistema nervoso aferente induzida por estímulos nocivos. Estes compreendem estímulos exógenos (mecânicos, químicos, físicos e biológicos) e endógenos (inflamação, exposição de dentina, isquemia tecidual). Quanto ao outro componente, o da reatividade emocional à dor, corresponde à interpretação afetiva desta sensação de caráter individual e influenciada por estados ou traços psicológicos, experiências prévias, fatores culturais, sociais e ambientais (FERREIRA; WANNMACHER, 1995).

A dor de origem dental ou de seus anexos quase sempre é de caráter inflamatório agudo. A explicação mais aceita para os mecanismos da dor inflamatória aguda é a de que ela resulta da ação de mediadores químicos endógenos, liberados pelos tecidos lesados ou inflamados, que estimulam ou sensibilizam as terminações nervosas livres (nociceptores). São várias as substâncias químicas que participam deste processo, constituindo um “coquetel” de mediadores. Esta dor proveniente do processo inflamatório tem um curso prolongado, devido à indução de dor através dos mediadores da inflamação. Pode acompanhar-se de edema, aumento de temperatura local, eritema e perda de função. Por vezes, apesar da origem inflamatória, esses sinais concomitantes estão ausentes, sendo a dor um fenômeno isolado, e, como tal, deve ser manejada (FERREIRA; WANNMACHER, 1995; ANDRADE, 2000).

Em 2001, a *Joint Comission on Accreditation of Health Organization* elevou a dor à categoria de quinto sinal vital, devido ao seu impacto na sociedade quando não diagnosticada, tratada e prevenida de forma adequada.

O diagnóstico da dor deverá ser baseado na história (local, natureza, duração e complicações relacionadas à cirurgia), no exame físico (inspeção, palpação, verificação

de sinais vitais e alterações nas respostas autonômicas), nos achados laboratoriais (níveis de cortisol e catecolaminas) e na quantificação da intensidade da dor (TRAINA, 2004).

2.3 ANALGESIA PREEMPTIVA

A analgesia preemptiva se baseia no fato de que a lesão de fibras nociceptivas leva a mudanças neurais e comportamentais, que podem persistir ainda muito tempo, após a cura da lesão ou cessação do estímulo nocivo. Esta hipersensibilidade pós-traumática pode ser consequente a modificações no sistema nervoso periférico (hiperalgesia) ou central (hiperexcitabilidade). A neuroplasticidade induzida pelo estímulo nocivo pode ser prevenida pela administração de anestésicos ou por bloqueios nervosos locais ou regionais. Estes tratamentos são muito menos eficazes se dados após a lesão, ou quando a hiperexcitabilidade central já estiver instalada. Estudos recentes descrevem muito a favor da analgesia preemptiva e querem demonstrar o menor consumo de analgésicos e redução global da dor no pós-operatório (JUNG et al., 2005; AOKI et al., 2006; GRAZIANI et al., 2006; LIMA; FONTANELLA, 2006; PEKTAS et al., 2007; POZOS-GUILLEN et al., 2007; LAUREANO FILHO et al., 2008; KACZMARZYK et al., 2010).

Apesar das manifestações sólidas dos efeitos da analgesia preemptiva em alguns modelos animais, considerável controvérsia envolveu o uso de analgesia preemptiva em ambientes clínicos. Esta controvérsia existiu e ainda existe porque nem todos os ensaios clínicos que abordavam este tipo de estratégia terapêutica resultaram em demonstrações claras de sua eficácia. Na avaliação de ensaios clínicos de analgesia preemptiva, o tempo de intervenção, se pré ou pós-operatório, é apenas um fator. É também essencial considerar a capacidade de intervenção, a fim de prevenir a sensibilização central e verificar se outros aspectos da experiência da dor durante cirurgia pode ter uma duração e intensidade suficientes para mascarar quaisquer benefícios do intraoperatório através da analgesia preemptiva (KEHLET, 1994; KISSIN, 1996; DERMOT; MAHMOOD; SORIN, 2001).

Existem controvérsias sobre a eficácia da analgesia preemptiva em alguns estudos clínicos (FLETCHER et al., 1995; BRIDGMAN; GILLGRASS; ZACHARIAS,

1996; CAMPBELL; KENDRICK; FEE, 1998; GILL et al., 2001). Muitas vezes, tais questionamentos estão associados à deficiência metodológica; além disso, podem ser observados fatores de confusão: a não realização de aleatoriedade, as comparações entre diferentes tipos de cirurgia, a falta de cegamento do estudo e outras falhas tornam difícil a análise do efeito da analgesia preemptiva e posteriores comparações com outros estudos (KUCUK; KIZILKAYA; TOKDEMIR, 1998).

A maioria dos estudos em que foram observadas fragilidades metodológicas apresentava como ponto negativo para a análise da eficácia da terapêutica preemptiva, a maneira como foi realizada a cirurgia: sob anestesia geral. Esta pode vir acompanhada de muitas variáveis de confusão entre pacientes, além do regime de drogas administradas necessárias para uma anestesia geral, como óxido nitroso ou opióides. Fatores como gênero, idade, raça, tolerância à dor, ansiedade, podem também alterar o nível de percepção da dor (JANSSEN; ARTNZ, 1996; KISSIN, 2000).

O número de estudos que tem demonstrado a eficácia da analgesia preemptiva em ensaios clínicos é superior aos que não constataram tal condição, principalmente quando na análise de trabalhos bem estruturados. Observa-se, então, um aumento no número de ensaios clínicos que procuram verificar diferentes protocolos terapêuticos em caráter comparativo de eficácia, utilizando como sistemática a “analgesia preemptiva”.

2.4 TERAPÊUTICA APLICADA

2.4.1 OPIÓIDES (TRAMADOL)

Os analgésicos opióides são fármacos tradicionalmente utilizados para o controle da dor, podendo ser administrados antes, durante e depois da cirurgia. Podem ainda ser associados a outras categorias analgésicas, como por exemplo, aos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), cuja observação clínica demonstrou um efeito supra-aditivo, diminuindo a dose e os efeitos adversos dos opióides quando administrados isoladamente (SAKATA, 2001).

Os opióides agem por meio do bloqueio da transmissão dos estímulos dolorosos, atuando sobre receptores pré e pós-sinápticos dos gânglios da raiz dorsal, inibindo a transmissão destes impulsos para a medula espinhal e para centros superiores.

No SNC agem principalmente no tálamo e córtex cerebral, onde há grande densidade de receptores específicos opióides. No processo inflamatório, agem pela inibição da adenilciclase, evitam a sensibilização dos receptores nociceptores periféricos pelas prostaglandinas, aumentando o limiar ao estímulo do nociceptor. Agem sobre os neurotransmissores, diminuindo sua liberação (JAFFE; MARTIN, 1990; STEIN, 1995).

O tramadol é um opióide agonista puro, ou seja, liga-se diretamente ao receptor e induz um efeito. Não promove relevante depressão respiratória e cardíaca, além de causar pouco efeito sobre a motilidade gástrica. O tempo de ação do tramadol é de 6 a 8 horas, podendo ocorrer efeito residual durante as primeiras horas do período de recuperação pós-operatória (GOODMAN; GILMAN, 2006).

O tramadol, segundo ensaios clínicos (KANTO et al.; ONG et al.; POZOS-GUILLÉN et al., 2005), mostrou-se eficaz e seguro em condições álgicas agudas e crônicas, pois é rapidamente absorvido após a ingestão oral, ocorrendo efeitos máximos em 30 a 60 minutos (TEXEIRA; OKADA; TEXEIRA, 1999).

A dor, após a remoção dos terceiros molares inferiores, foi avaliada no estudo de Ong et al. (2005). Estes autores buscaram comparar o efeito analgésico de uma única dose intravenosa e oral de tramadol; observaram diferença estatística significativa quanto aos escores da escala visual analógica, em que no grupo do tramadol intravenoso mostrou escores de dor menor que no grupo do tramadol oral ($15,9 \pm 9,6$ mm versus $36,9 \pm 17,2$ mm). Ainda em relação à variável dor, uma análise de sobrevivência foi realizada, mostrando que no grupo do tramadol intravenoso, um maior tempo de resgate analgésico no período pós-operatório foi observado (média 6,9 horas); entretanto, no grupo do tramadol oral, obteve-se uma média de 3,6 horas, demonstrando que os pacientes do grupo do tramadol intravenoso passaram um maior tempo sem utilização de analgésico no período pós-operatório. Os autores então descreveram sobre a superioridade em administrar tramadol intravenoso pré-operatório no controle da dor pós-operatória.

Kanto et al. (2005) investigaram em 20 pacientes com indicação para remoção dos terceiros molares inferiores a terapêutica com o tramadol. Observaram as seguintes variáveis: grau de ansiedade, náuseas, secura da boca, dor e desconforto. O regime de administração da droga consistiu em tramadol 100 mg 1 h antes da cirurgia ou placebo, sendo o paciente controle de si próprio. Nenhuma diferença significativa foi observada

na pré-medicação do tramadol ou placebo nas variáveis analisadas, apesar de observados menores escores para o grupo do tramadol preemptivo. Os autores concluíram tal afirmação, ao considerarem como de significado clínico neste estudo a presença de diferença acentuada nos escores da escala visual analógica entre grupos, o que não foi constatado.

Quarenta e oito pacientes foram submetidos à cirurgia de terceiro molar no estudo de Pozos-Guillén et al. (2005), para avaliar o efeito do tramadol utilizado em diferentes formas de administração quanto ao tempo cirúrgico. Todos foram distribuídos em quatro grupos de acordo com o período de tempo para a administração do tramadol: no grupo A, 1 h antes da cirurgia; no grupo B, no local cirúrgico; no grupo C, 1 h antes da cirurgia e no local cirúrgico e no grupo D, o controle. Quanto à intensidade da dor, pôde ser demonstrada nas primeiras 6 horas de avaliação uma diferença significativa entre grupos. O grupo C foi o que apresentou escore menor de dor quando comparado aos outros grupos. Uma significativa redução foi observada no consumo de analgésico durante o período pós-operatório nos grupos A, B e C comparados ao grupo D. Os autores, então, descreveram: “O tramadol administrado no local cirúrgico prolonga o efeito do anestésico local e quando é usado em combinação, como com administração sistêmica, melhora a qualidade da analgesia pós-operatória, permitindo o uso de baixas doses para manter a eficácia analgésica, e reduz assim o risco de efeitos colaterais”.

Pozos et al. (2007) investigaram a forma de administração do tramadol como analgésico preemptivo em prática cirúrgica de terceiro molar inferior e observaram o seu efeito. A metodologia foi semelhante à anterior quanto à distribuição dos grupos, porém neste estudo coletou-se uma amostra sanguínea, com o objetivo de verificar níveis plasmáticos de tramadol nas primeiras 6 horas do pós-operatório. A partir do indicador global da área de exposição da droga sob a curva (AUC_{0-6h}), no grupo A, não foi detectado o tramadol em níveis plasmáticos, sob as condições avaliadas por estes autores; no grupo B não apresentou mudanças significativas na AUC_{0-6h} ($927,6 \pm 97,8$ h X ng/mL) comparados com o grupo C ($1.236,2 \pm 153,1$ h X ng/mL). Os autores sugeriram que o maior efeito analgésico fornecido pelo tramadol administrado através das duas vias (intramuscular e local) é impulsionado por mecanismos farmacodinâmicos. Ainda concluíram que o tramadol associado à anestesia prolonga a ação e melhora a qualidade da analgesia pós-operatória.

O tramadol foi novamente alvo de pesquisa quanto à avaliação do seu efeito como analgésico administrado de forma preemptiva em cirurgia de terceiro molar inferior. Pozos-Guillén et al. (2007) compararam esta forma terapêutica somente na administração intramuscular em 60 pacientes distribuídos em 3 grupos (1- 100mg, 1 h antes; 2- 100mg, imediatamente após cirurgia e 3- Placebo). Neste estudo, resultados estatisticamente significativos, em 6 e 24 horas de avaliação pós-operatória, foram observados quanto à eficácia para os grupos preemptivos e imediatamente após em relação ao grupo controle, mas analisados entre si (grupos 1 e 2) não foram observados resultados significativos. Contudo, ao se verificar o tempo para a primeira ingestão de analgésico de suporte e a quantidade de analgésicos utilizados no pós-operatório, o grupo em que foi administrado tramadol pré-operatório mostrou maior eficácia comparado ao grupo pós-operatório e do controle (média de 12 horas e 12 minutos comparado à 10 horas e 21 minutos e 7 horas e 17 minutos, respectivamente) e quanto à quantidade, o grupo do tramadol pós-operatório utilizou 1,5 vezes maior quantidade de paracetamol e o grupo controle 2 vezes mais comparado ao grupo pré-operatório. Então, nesta pesquisa, os autores sugeriram o uso do tramadol preemptivo no controle da dor, porém descreveram também a necessidade de um tamanho amostral maior para estabelecer conclusões mais fiéis.

2.4.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS (NÃO ESTERÓIDES E CORTICOESTERÓIDES)

Os AINEs também são muito utilizados para o controle da dor de forma isolada ou em associação a outras categorias de fármacos ou técnicas. Apresentam dose máxima de efeito (efeito teto), acima do qual não há aumento da sua ação analgésica, mas sim das reações adversas (SAKATA, 2001).

A produção de prostaglandina (PG) se dá por meio da oxidação do ácido araquidônico, que pode sofrer ação da lipoxigenase-5 (LOX 5) e da ciclooxigenase (COX). O produto decorrente da ação da LOX-5 são os leucotrienos que têm grande importância nas oxigenases; já o produto da ação da COX são as prostaglandinas (PGE₂, PGD₂, PGF₂), prostaciclina (PGI₂) e tromboxano (TXB₂) (SAKATA, 2001).

Os AINEs agem por meio da inibição da COX, a enzima conversora do ácido araquidônico em tromboxanos, prostaciclina e PG. A COX 1, COX 2 e mais

recentemente a COX 3 são formas de cicloxigenase; a COX 1 é basicamente constitutiva, presente em níveis constantes no organismo. Os produtos da fragmentação do ácido araquidônico pela COX 1 levam à formação das prostaglandinas relacionadas a reações fisiológicas renais, gastrintestinais e vasculares. Já a isoforma COX 2, apesar de ocorrer também fisiologicamente, é intensamente induzida por condições inflamatórias e de dor; os produtos originados pela fragmentação do ácido araquidônico pela COX 2 levam à formação de PGs que participam dos eventos inflamatórios. O efeito anti-inflamatório e analgésico dos AINEs é resultado da sua habilidade em diminuir a produção de PGs associadas ao processo inflamatório pela inibição da cicloxigenase. Contudo, a inibição indiscriminada da cicloxigenase poderá causar efeitos deletérios ao organismo (INSEL, 1990; GANZBERG, 1998).

O diclofenaco tem mostrado eficácia no grupo dos AINEs em alguns estudos (MOOTE, 1992; MARTÍNEZ et al., 2004). Este medicamento é rápido e completamente absorvido depois da administração oral; as concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de duas a três horas. O diclofenaco se liga amplamente às proteínas plasmáticas (99%) e sua meia-vida no plasma é de uma a duas horas (GOODMAN; GILMAN, 2006).

Bridgman, Gillgrass e Zacharias (1996) avaliaram a ação preemptiva do diclofenaco de sódio no controle de dor pós-operatória em cirurgia de terceiro molar. Para isso, foi realizado, em 2 grupos diferentes, a aplicação de diclofenaco antes da cirurgia e placebo após, e, no outro grupo, a administração da mesma medicação após a cirurgia e placebo no pré-operatório. Quanto à intensidade da dor e ao trismo, observaram que não houve diferença entre os grupos; logo, os autores sugeriram que o anti-inflamatório não-esteróide diclofenaco de sódio não causa efeito analgésico preemptivo significativo na dosagem utilizada.

Joshi, Parara e Macfarlane (2004) avaliaram a administração preemptiva das drogas ibuprofeno, diclofenaco, paracetamol + codeína e placebo no controle de dor pós-operatória à cirurgia de terceiro molar, realizada uma hora antes da cirurgia. Não houve diferença estatística entre os grupos observados, no que concerne à redução da dor; foram registrados menores escores de dor para as medicações avaliadas, quando comparados ao grupo placebo.

O anti-inflamatório não-esteróide cetorolaco foi avaliado de forma preemptiva no controle de dor pós-operatória no estudo de Ong et al. (2004). Tal estudo caracterizou-se como sendo do tipo cruzado, em que num mesmo paciente foi administrado cetorolaco 30 mg ou placebo pré-operatório (30 minutos antes da cirurgia); placebo ou cetorolaco pós-operatório. Na avaliação da dor com o uso da EVA durante as primeiras 12 horas pós-operatórias, verificou-se uma diferença significativa entre a pré-administração e a pós-administração do cetorolaco. Na análise de sobrevivência quanto ao analgésico de suporte, o lado em que o medicamento foi pré-administrado mostrou um número maior de pacientes que ficaram um longo tempo até fazer uso de analgésicos no pós-operatório, com diferença estatística significativa. No grupo em que houve a pré-administração foi observado um maior tempo até a utilização de analgésicos (mediana 8.5 horas) do que o grupo em que se procedeu a pós-administração (mediana 6.0 horas). Quanto ao total de analgésico consumido, uma média de 4 comprimidos para o grupo pré (0 – 10) e para o pós uma média de 6 (0 – 12). Quanto às variáveis categóricas, um maior número de pacientes do grupo da pré-administração descreveram o efeito da droga em relação à dor como sendo excelente, ou seja, mínima dor (46.7%), comparada aos 30% do grupo do pós, com diferença estatística significativa. Com esses resultados, os autores consideraram eficaz a administração pré-operatória do cetorolaco intravenoso, pois estende a analgesia por 2 horas pós-operatória e promove uma redução da dor nas primeiras horas pós-operatórias.

Sener et al. (2005), em um estudo realizado na Turquia, procuraram analisar o efeito da analgesia preemptiva de 5 anti-inflamatórios não-esteróides após cirurgia de terceiro molar. Estes foram os medicamentos avaliados: diflunisal, naproxeno sódico, meloxicam, paracetamol e rofecoxibe. A primeira dose de cada medicamento foi administrada por via oral, 1 hora antes da cirurgia. Nenhuma diferença estatística foi observada no escore de dor através da EVA nos tempos analisados. Porém, quanto ao consumo do medicamento de suporte, o grupo do diflunisal mostrou menor quantidade de pacientes que precisaram do analgésico no pós-operatório. Então, os autores concluíram que foi observada uma analgesia preemptiva adequada para os medicamentos analisados, a partir do escore de dor e que os cinco AINEs mostraram ser igualmente bem toleradas nas dosagens avaliadas.

O talniflumato, um anti-inflamatório não-esteróide, foi analisado quanto ao seu efeito analgésico, após a remoção de terceiro molar como terapia preemptiva no estudo de Jung et al. (2005). Oitenta pacientes foram distribuídos em três grupos: “preemptivo” (1 hora antes da cirurgia); “pós-operatório” (1 hora depois da cirurgia); “nenhum tratamento”. O grupo preemptivo mostrou resultados favoráveis quanto ao início da dor, em que o tempo para seu início foi mais prolongado em comparação aos outros grupos. Quanto à avaliação da EVA, não houve diferença estatística. Os autores descreveram que, apesar de este estudo ter sido limitado à avaliação de um único analgésico e não ter realizado comparações de seus resultados com analgésicos pós-operatórios, tais resultados implicam que o efeito analgésico dos AINEs administrados no pré-operatório não foi mais eficaz, comparado ao administrado no pós-operatório. Então, os autores recomendaram utilizar analgésicos no período pós-operatório, mais especificamente antes de a dor se instalar, ou seja, num período imediatamente após a remoção cirúrgica do terceiro molar inferior.

Em um estudo (LIMA; FONTANELLA, 2006) realizado com 40 pacientes, o anti-inflamatório não esteróide aceclofenaco foi avaliado quanto ao efeito no controle de dor pós-operatória à remoção de terceiro molar inferior. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: 1- aceclofenaco 1 hora antes do procedimento e Grupo 2 – aceclofenaco no início do pós-operatório. Foi observada uma diferença estatística significativa, somente quando comparada a média de escore de dor, no período de 6 horas do pós-operatório, através da escala visual analógica e da escala de 4-pontos, diferença favorável ao grupo que recebeu o medicamento uma hora antes da cirurgia. Os autores então descreveram que o uso de anti-inflamatório não esteróide preventivamente é mais eficaz no controle da dor após este tipo de cirurgia oral.

O anti-inflamatório não-esteróide diclofenaco de sódio foi avaliado comparativamente com uma droga antitussiva, o dextrometorfano, de forma preemptiva para ambas as drogas no controle da dor após remoção de terceiro molar inferior. Aoki et al. (2006) distribuíram 111 pacientes em três grupos, incluindo o grupo controle-placebo, de forma que a medicação foi ingerida 1 hora e 30 min antes da cirurgia. De acordo com a escala visual analógica, o grupo que recebeu o dextrometorfano mostrou escores de dor menores comparados aos outros grupos, porém não significativos. A máxima abertura bucal também foi avaliada e se observou diferença estatística entre grupos. Os autores concluíram que, em comparação ao grupo controle, um número

menor de analgésicos foi ingerido no pós-operatório, no grupo dextrometorfano, sem qualquer incidência de efeitos adversos após a extração unilateral do terceiro molar inferior sob anestesia local.

Pektas et al. (2007) procuraram investigar o efeito analgésico de forma preemptiva dos AINEs, diflunisal e lornoxicam. Quarenta pacientes se submeteram à remoção bilateral de terceiro molar impactado. Cada paciente recebeu, em cada lado, o tratamento ou pelo diflunisal ou lornoxicam, oralmente, 1 hora antes do procedimento. Quanto ao intervalo de tempo pós-operatório e escores de dor pela EVA, não mostrou diferença significativa. No grupo do lornoxicam foi observado um menor consumo de analgésico do que no grupo do diflunisal, sem resultados significativos. Os resultados, então, mostraram que ambos os AINEs avaliados foram altamente efetivos, sem diferença estatística e ainda os autores descreveram que a disponibilidade de formulação injetável do lornoxicam constitui a única vantagem comparada ao diflunisal, principalmente naqueles pacientes que são impossibilitados de ingerir medicamentos.

Leone et al. (2007) investigaram o controle de dor após remoção de terceiro molar, do cetoprofeno e do metilpredisolona, ambos administrados preemptivamente sob anestesia geral e associados à administração de paracetamol. Verificou-se a similaridade de resultados entre os grupos. Quanto aos valores da EVA, o grupo do corticóide mostrou maior frequência de pacientes reportando a dor menor que 30 mm (63%) comparado com 42% do grupo do AINE. Constatou-se a formação do edema em 15 pacientes do grupo do metilpredisolona, enquanto no grupo do cetoprofeno, 21 pacientes. Os autores concluíram que o corticóide consiste em melhor analgesia pós-operatória por pouca diferença comparada ao AINE, sendo facilmente esta diferença revertida quando na administração de baixa dosagem de morfina. Ainda descreveram que a falta de diferença entre grupos quanto ao edema formado pôde ter sido influenciada pelo momento inadequado de observação deste sinal (4 horas pós-operatórias), o que é mais facilmente observado a partir de 24 horas pós-operatórias.

O cortisol, hormônio derivado do córtex da glândula adrenal, e seus análogos sintéticos vêm sendo amplamente utilizados devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Tais substâncias propiciam uma redução nas manifestações da resposta inflamatória (SEYMOUR; WALTON, 1984; MONTGOMERY et al., 1990). Os corticóides são supressores ou previnem a inflamação por interferir no processo de

vasodilatação, formação de edema, deposição de fibrina e na quimiotaxia pela migração de leucócitos e fagócitos (GILMAN et al., 1990).

A dexametasona, por durante muitas décadas, os cirurgiões administram-na antes ou logo após a cirurgia de terceiros molares para reduzir a inflamação e os sintomas associados após este tipo de cirurgia oral. Seu mecanismo de ação inclui o mecanismo das drogas corticoesteróides, em que ocorre a inibição da enzima fosfolipase A2, reduzindo assim a liberação de ácido araquidônico nas células da região inflamada. A síntese de prostaglandinas e leucotrienos irá diminuir, reduzindo o acúmulo de neutrófilos, o que justifica, pelo menos parcialmente, o maior poder dos corticoesteróides quando comparados com os AINEs. Vários estudos têm demonstrado um melhor efeito dos corticóides no controle de edema e trismo, quando comparados aos AINEs (HOLLAND, 1987; MONTGOMERY et al., 1990; ESEN et al., 1999; DIONNE et al., 2003; LÓPEZ-CARRICHES; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ; DONADO-RODRIGUEZ, 2005; 2006). No entanto, o seu uso deve ser realizado de forma moderada e racional, com observações quanto ao tempo e à dosagem. Sua ação dura entre 36 e 72 h e apresenta meia vida plasmática de 3 horas (GOODMAN; GILMAN, 2006).

Entre os mais relevantes estudos para avaliar a analgesia preemptiva, nos últimos 20 anos, envolvendo corticoesteróides, mas especificamente no uso da dexametasona, está o trabalho desenvolvido por Neupert et al. (1992) em que objetivaram estabelecer o efeito da dexametasona em reduzir sequelas pós-operatórias após remoção de terceiro molar. A amostra se fez em sessenta pacientes que constituíram o seu próprio controle. A dexametasona foi administrada IV 5 a 10 minutos antes da cirurgia e uma solução de água esterilizada como controle. Os resultados demonstraram que em relação ao edema e à dor avaliada diariamente não houve diferença, porém para o trismo e a dor avaliada (global) foram observados resultados estatisticamente favoráveis para a dexametasona. Os autores concluíram que a dexametasona IV mostrou benefícios objetivos e subjetivos e ainda descreveram a necessidade de estudos bem controlados que utilizem a combinação de corticóides, AINEs e anestésicos de longa duração, para assim estabelecer protocolo eficaz em reduzir dor pós-operatória em cirurgia de terceiro molar.

Graziani et al. (2006) procuraram estimar o efeito da dexametasona tópica na prática cirúrgica de terceiro molar inferior. Quarenta e três pacientes participaram do estudo, sendo distribuídos nos seguintes grupos: Grupo A - aplicação de dexametasona tópica 4 mg endo-alveolar; Grupo B - aplicação de dexametasona tópica 10 mg endo-alveolar; Grupo C - dexametasona 4 mg injetada na submucosa; em cada paciente foram realizados dois momentos cirúrgicos em que de um lado utilizou-se a medicação de dexametasona e, do outro lado, não se utilizou nada como controle. Quanto à dor, somente o grupo A mostrou escores de dor menores que o controle, nos dois momentos avaliados. Diferenças significativas foram observadas quanto ao grau de edema, em que o grupo da dexametasona injetada mostrou um resultado mais eficaz. Os resultados desta pesquisa foram descritos pelos autores como um impacto para um benefício clínico da administração de corticóide tópico pré-operatório, uma vez que são mais fáceis de executar, não aumenta a morbidade e não apresentam efeitos colaterais.

No ensaio clínico realizado por Grossi et al. (2007), o fosfato dissódico de dexametasona foi avaliado quanto ao seu efeito no controle de dor após cirurgia de terceiro molar inferior. A forma de administração da dexametasona avaliada foi por via parenteral em região de vestíbulo bucal. Foram avaliados grau de edema e trismo, sendo distribuídos 61 pacientes em três grupos: 1- controle; 2- 4mg de dexametasona e 3- 8 mg de dexametasona. Em comparação ao grupo controle, houve diferença estatisticamente significativa para a dexametasona 4 mg e 8 mg, com edema menos severo para esses dois regimentos terapêuticos. Mas quando analisados entre si, não houve diferença estatística. Quanto à variável dor, os resultados mostraram que os 3 grupos obtiveram resultados iguais. Os autores descreveram a importância de se administrar dexametasona pela via parenteral submucosa por dois motivos: o primeiro, por haver uma maior concentração da droga e eficácia no local cirúrgico; o segundo, por ter na via enteral (oral), uma dependência da adesão do paciente ao tratamento e possível necessidade de ingestão adicional da droga no pós-operatório.

Com o objetivo de estabelecer protocolos terapêuticos que promovam uma redução no grau de edema e trismo, associados à cirurgia de terceiro molar, Laureano Filho et al. (2008) avaliaram o efeito de duas diferentes dosagens para a dexametasona (4 mg e 8 mg). A amostra foi constituída por 30 pacientes. Foram realizados 2 momentos cirúrgicos no mesmo paciente, em que em um lado houve a ingestão de 4 mg de dexametasona e, do outro lado a ingestão de 8 mg de dexametasona, ambos pré-

operatórios. Como fator de mensuração de edema foram utilizados pontos anatômicos da face e realizadas as medidas antropométricas, preconizados por Neupert et al. (1992). Os resultados demonstraram que a única medida em que ocorreu diferença significativa quando comparada as duas dosagens da dexametasona em 24 e 48 horas no pós-operatório foi a distância entre o ângulo da mandíbula e o mento, sendo as menores diferenças de medidas para o lado em que foi administrada a dosagem de 8 mg. Os autores concluíram que a dosagem de 8 mg mostrou ser estatisticamente mais eficaz no controle de trismo e edema, sem evidência de redução nos níveis de dor.

2.4.3 – ASSOCIAÇÕES DE MEDICAMENTOS

Na busca de um protocolo medicamentoso eficaz em cirurgia de terceiro molar, muitos pesquisadores têm observado, na associação de medicamentos, analgésicos de ação central e periférica, ou ainda AINEs com corticoesteróides, uma alternativa para se obter realmente um controle de dor e inflamação com eficácia e conseqüentemente proporcionar ao paciente um período pós-operatório confortável.

A associação de dexametasona com diclofenaco de potássio foi comparada à administração de diclofenaco de potássio isolado no controle de dor após remoção de terceiro molar inferior, de forma preemptiva no estudo de Bamgbose et al. (2005). Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: no grupo I, co-administração de dexametasona via parenteral e diclofenaco de potássio via oral, 30 minutos antes da cirurgia e, no grupo II, utilização do diclofenaco de potássio via oral 30 minutos antes da cirurgia. No primeiro e segundo observou-se um escore de dor e edema significativamente menor para o grupo I. Quanto ao trismo, houve similaridade entre grupos. Os resultados deste estudo levaram os autores a concluírem que a co-administração de dexametasona com diclofenaco de potássio é eficaz em curto prazo no controle de dor pós-operatória.

Bamgbose et al. (2006) analisaram o efeito da associação de AINEs com corticóides no controle de dor após remoção de terceiro molar. O diclofenaco de potássio, a dexametasona e o paracetamol foram os medicamentos avaliados. Os pacientes então foram distribuídos em três grupos; no primeiro ocorreu a administração da dexametasona IM e diclofenaco oral; no segundo grupo, dexametasona e paracetamol e no terceiro grupo, somente diclofenaco. A dexametasona foi administrada 30 minutos

antes e também em 6 e 12 horas no pós-operatório. O diclofenaco e paracetamol foram administrados 30 minutos antes da cirurgia e por 5 dias do pós-operatório. A intensidade da dor, o grau de edema e trismo foram registrados. No primeiro dia do pós-operatório, foi observado que, no grupo I, o número de pacientes que reportaram nenhuma dor foi maior que os outros grupos estatisticamente significativos. Quanto ao edema, no primeiro e segundo dias do pós-operatório, o grupo I e II mostraram grau de edema estatisticamente menor que o grupo III, sugerindo que a administração da dexametasona está relacionada à significativa redução de edema. Não foi observada diferença entre os 3 grupos quanto ao trismo. Os resultados deste estudo parecem sugerir que a adição de dexametasona a regimes terapêuticos, contendo diclofenaco de potássio ou paracetamol, aumenta o efeito analgésico e anti-inflamatório destes dois fármacos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar o efeito de dois protocolos medicamentosos no controle de dor e inflamação pós-operatória, utilizando o princípio da analgesia preemptiva em cirurgia de terceiro molar.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o efeito dos protocolos tramadol + dexametasona e tramadol + diclofenaco de sódio no período pós-operatório quanto aos seguintes aspectos:

- dor
- edema
- trismo

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Tratou-se de um ensaio clínico com distribuição aleatória e duplo-cego.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

Esta pesquisa foi realizada na cidade de Aracaju, no Estado de Sergipe. Obteve-se a população por demanda espontânea ou referenciada do serviço de Cirurgia Buco Maxilo Facial do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe.

4.3 CASUÍSTICA

Para obter uma amostra representativa, foi realizado um cálculo estatístico visando comparar dois grupos independentes:

$$n = \frac{z^2}{d^2} (\mu_A - \mu_B)^2 \times (t_\alpha + u_\beta)^2$$

- Poder de estudo: 90 % ($u_\beta = 1 - 0,9$).
- Nível de significância de 5 % (t_α)
- Uma diferença de 15 mm na escala visual analógica foi considerada como sendo significativa, entre os protocolos terapêuticos ($\mu_A - \mu_B$).
- E desvio-padrão de 10 mm. ($S_A^2 = S_B^2$).

Uma amostra de 30 pacientes foi então obtida. Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão:

Quadro I: Critérios de inclusão da seleção da amostra.

Critérios de inclusão
<ul style="list-style-type: none"> - ausência de processo inflamatório relacionado ao terceiro molar. - pacientes compreendendo na faixa etária de 16 a 30 anos. - terceiros molares inferiores com impactação similar bilateralmente. - pacientes não alérgicos a opióides e anti-inflamatórios. - quanto à posição do terceiro molar e o grau de dificuldade cirúrgica, critérios foram estabelecidos no intuito de controlar eventuais discrepâncias do estudo: <ul style="list-style-type: none"> • Classificação de Winter: inclusão vertical e/ou mesioangular. • Classificação Pell & Gregory: foram considerados os de maior prevalência – Classe 1 e 2; Posição A e B. • Método de Campbell et al.: grau de dificuldade cirúrgica II e/ou III

4.4 PROTOCOLO DO ESTUDO

Para caracterizar a aleatoriedade do estudo, as associações dos medicamentos foram distribuídas de tal maneira que nem o operador nem o paciente sabiam que medicação foi utilizada. Isso se realizou por um terceiro investigador habilitado (farmacêutico) e, então, os medicamentos foram representados por dois grupos: 1 e 2 (FIG. 1). A escolha do primeiro lado a ser operado e do grupo de medicamentos a serem utilizados ocorreu ao acaso, utilizando-se a técnica de aleatoriedade com envelopes selados.



Figura 4: Medicamentos fornecidos aos pacientes de forma codificada: 1 e 2. Fonte: Autor (Ambulatório de Cirurgia do Departamento de Odontologia – UFS).

Os códigos pré-estabelecidos para os protocolos medicamentosos empregados foram conhecidos após período de análise dos dados:

Protocolo 1: Tramadol (50 mg) + Dexametasona (4 mg)

Protocolo 2: Tramadol (50 mg) + Diclofenaco de Sódio (50 mg)

Os pacientes receberam como pré-medicação uma única dose de tramadol + diclofenaco de sódio 1 h antes do procedimento para um lado da boca operada, por via oral. E, do outro lado, utilizou-se a associação de tramadol + dexametasona, também 1 h antes do procedimento, por via oral. Foram prescritos paracetamol (analgésico não-opióide - 500 mg) em caso de dor no período pós-operatório, além de uma terapia antibiótica realizada com amoxicilina (500 mg) por 5 dias.

Quanto ao procedimento cirúrgico, foram seguidos os princípios de uma cirurgia de remoção de terceiros molares, desde a sua assepsia até a síntese dos tecidos bucais, na observância da utilização dos materiais e instrumentais de rotina necessários a essa prática cirúrgica. Com a ressalva de que todas as cirurgias foram realizadas por um mesmo operador, considerou-se um tempo cirúrgico inferior a uma hora para cada cirurgia, além de também considerar-se uma diferença de tempo cirúrgico entre lados operados em cada paciente de 15 minutos, objetivando minimizar a discrepância no

manejo dos tecidos bucais. Um prazo mínimo de uma semana foi considerado entre as cirurgias em cada paciente.

A lidocaína (2%, com 1:100.000 de adrenalina, alphacaine, DFL, Brazil) foi o anestésico utilizado em todas as cirurgias. A remoção do terceiro molar seguiu uma técnica padronizada para todos os casos. Inicialmente, uma incisão do tipo intra sulcular foi realizada com sindesmotomia para deslocamento do perisósteo e um adequado retalho do tipo “envelope” foi obtido. A osteotomia e/ou odontosecção foi realizada em todos os pacientes, principalmente na observância de que em um mesmo paciente o tipo de tratamento fosse similar para ambos os lados, com o objetivo de padronização do trauma cirúrgico. Todas as cirurgias foram feitas com irrigação abundante por solução de soro fisiológico e utilizou-se broca cirúrgica do tipo zecrya para alta rotação em todos os procedimentos cirúrgicos. A sutura foi realizada com fio de seda 3-0 (fio de sutura, Technew, Brasil).

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE – 0088.0.107.000-09 – ANEXO A), iniciou-se a fase clínica propriamente dita. Inicialmente, os pacientes foram esclarecidos quanto aos objetivos da pesquisa, aos possíveis benefícios e riscos associados aos tratamentos propostos; solicitou-se aos pacientes a assinatura do termo de consentimento sobre a sua participação na pesquisa. No caso de menores, foi colhido do seu responsável legal (APÊNDICE A).

4.6 AVALIAÇÃO DA DOR, DO TRISMO E EDEMA

4.6.1 DOR

A dor foi avaliada sob parâmetros quantitativos, através da escala visual analógica e notificação do analgésico de suporte no período pós-operatório.

A escala visual analógica (EVA) consiste numa linha reta horizontal que apresenta em sua extremidade esquerda a expressão “nenhuma dor” e na sua extremidade direita, “dor insuportável”. O paciente foi orientado a assinalar, com um traço vertical, um ponto da escala para expressar o grau de intensidade da dor. Em seguida, para obtenção de valor numérico, a linha reta desenhada correspondia ao comprimento de uma régua de 100 mm; dessa forma foi então, obtido o escore através da EVA.

Após a realização do procedimento cirúrgico, foi entregue ao paciente uma ficha (APÊNDICE B) em que constava a escala visual analógica para mensuração da dor pós-operatória, com a orientação de assinalar com um traço vertical na escala de acordo com a intensidade de dor, além de uma tabela para os pacientes anotarem a quantidade de medicamento e o momento no qual foi consumido, quando necessário, no período pós-operatório. A escala visual analógica foi assinalada pelo paciente, nos intervalos de tempo de 4, 6, 12, 24 e 48 horas pós-operatórias.

4.6.2 TRISMO

A medida do trismo foi obtida pelas medidas da distância interincisal, através de uma escala que mede a amplitude de movimento, tendo como pontos de referência as bordas incisais dos incisivos centrais inferiores e superiores do lado direito.

As medidas foram obtidas em duplicata no pré-operatório, com 2 e 7 dias após a cirurgia e calculada a sua média aritmética (FIG. 2).

A avaliação do trismo foi feita no segundo e sétimo dia, realizando a medida da abertura máxima da boca; então subtraiu-se esse resultado pelo obtido anteriormente, no período pré-operatório.



Figura. 5: Mensuração do grau de abertura bucal, através de uma escala que mede amplitude de movimento. Fonte: Autor (Ambulatório Departamento de Odontologia – UFS).

4.6.3 EDEMA

Para avaliação do edema, utilizou-se o método descrito por Neupert; Lee; Philput (1992). Neste método, foram realizadas mensurações lineares entre o ângulo da mandíbula e os seguintes pontos: trágus, asa do nariz, canto externo do olho, comissura labial e mento. As marcações dos pontos foram realizadas por uma caneta dermográfica, ficando definidos e permanentes por dois dias. Para as mensurações entre pontos anatômicos, utilizou-se fio de sutura a fim de não haver deformação do tecido, quando na presença de edema (FIG. 3). O edema foi mensurado em duplicata e, após média aritmética, obteve-se uma única medida.

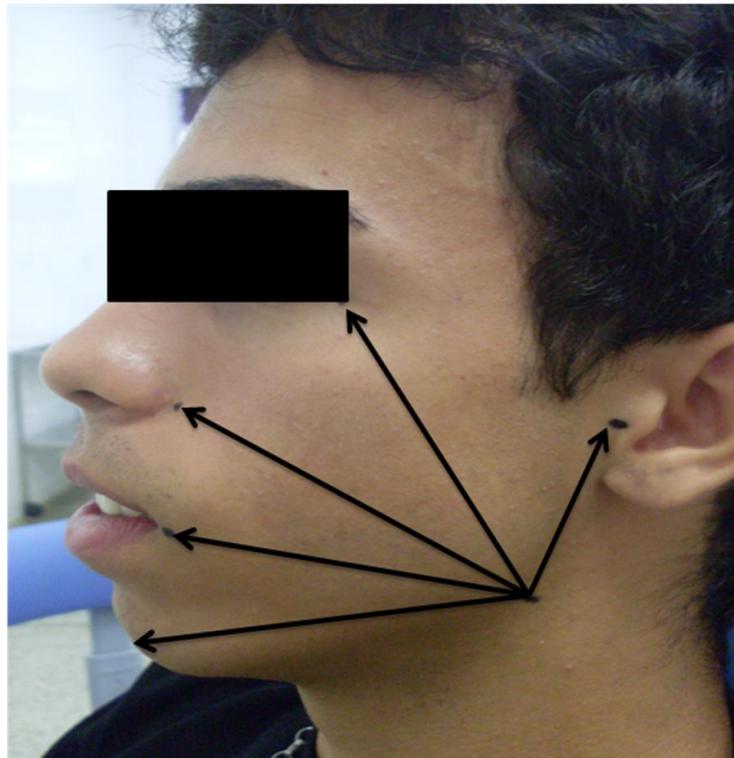


Figura. 6: Técnica antropométrica de mensuração de edema facial. Fonte: autor (Ambulatório Departamento de Odontologia – UFS).

Para posterior análise, foram necessários os valores numéricos exatos das distâncias lineares entre os pontos pré-definidos durante o período estudado (pré-operatório e 48 horas). Para comparação do edema entre os protocolos medicamentosos foi realizada a diferença das medidas pré e pós-operatórias.

4.7 ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS

Os testes estatísticos foram efetuados pelo software PASW Statistics 18.0 (Jul, 2009, versão teste), considerando um erro tipo I $\alpha = 0.05$ e poder de estudo de 90%. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência absoluta. Apresentaram-se as variáveis quantitativas como média e desvio-padrão.

A comparação entre o protocolo tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco na cirurgia de terceiro molar inferior quanto às variáveis desfechos dor e trismo ao longo do tempo foi realizada através de um ANOVA de medições repetidas, e teste t de student independente foi aplicado para análise de cada tempo avaliado do período pós-operatório. Para a aplicabilidade do teste ANOVA, foi utilizado o valor de erro-padrão.

A comparação entre grupos quanto à análise da probabilidade de resgate analgésico no período pós-operatório foi efetuada por meio da técnica de análise de sobrevivência seguida de teste de “log rank”.

Para a variável edema, por não atender ao pressuposto da normalidade (teste de Shapiro-Wilk - $p < 0,05$), procedeu-se então a uma transformação das medidas do edema, por meio da técnica de médias das ordens (“Rank”). Efetuou-se então, a análise através da técnica de MANOVA.

5- RESULTADOS

Cinquenta e cinco pacientes participaram da seleção amostral. Destes, vinte e cinco foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão do estudo, entre eles havia pacientes alérgicos às medicações avaliadas ou que apresentavam qualquer tipo de doença sistêmica ou ainda que tinham o posicionamento dos terceiros molares inferiores bilateralmente diferentes. Trinta pacientes foram eleitos e foi realizada a distribuição aleatória quanto ao protocolo medicamentoso a ser utilizado e quanto ao lado a ser submetido ao procedimento cirúrgico. Todos obedeceram às instruções contidas no protocolo da pesquisa e seguiram até o final do estudo (FIG. 4). Nenhum paciente relatou efeito adverso às medicações utilizadas.

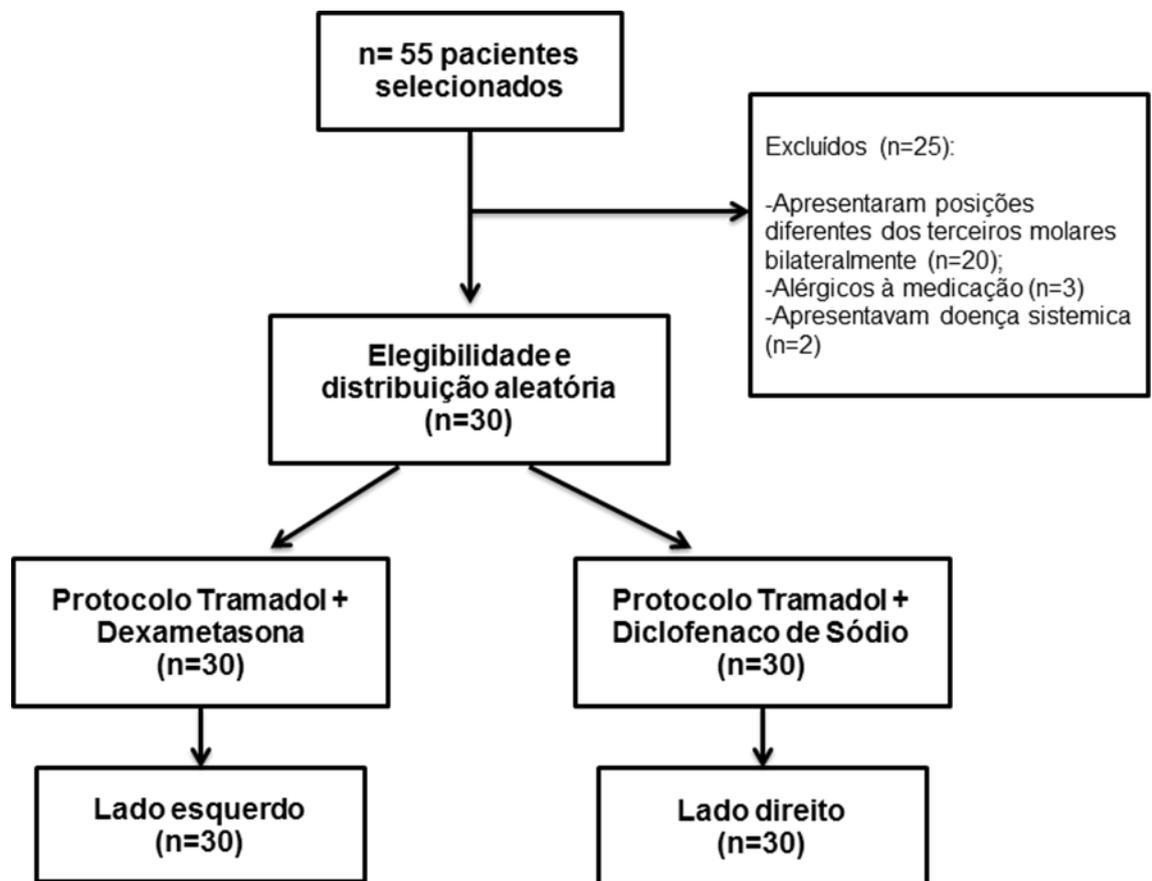


Figura 7: Fluxograma do estudo demonstrando a distribuição dos pacientes com terceiros molares inferiores impactados para a cirurgia em momentos diferentes entre lados.

Os dados demográficos estão representados na Tabela 1 quanto ao gênero, à idade, ao peso e à altura. Observou-se um maior número de pacientes do sexo feminino (22 pacientes) e uma variação na faixa etária de 16 a 30 anos.

Para efeito de análise de homogeneidade entre lados operados, a duração da cirurgia e a quantidade de anestésico utilizado foram registradas não mostrando diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2).

Tabela 1: Dados demográficos da amostra

Número de pacientes	30
Gênero (Masc.: Fem.)	8:22
Idade (anos)*	22,3 ± 3,1
Peso (kg)*	60,3 ± 9,3
Altura (m)*	1,65 ± 0,09

* Valores representados por média e desvio-padrão. Masc.: masculino; Fem.: feminino

Tabela 2: Características da amostra quanto ao procedimento cirúrgico

Variável	Tramadol + Dexametasona	Tramadol + Diclofenaco de Sódio	Valor de P
Duração da Cirurgia (min.)	38,9 ± 11,9	39,6 ± 11,7	0,56
Quantidade de anestésico (mL)	5,4 ± 0,45	5,5 ± 0,50	0,25

Valores representados por médias e desvio-padrão. Valor de p calculado pelo teste t independente. min.: minutos; mL: mililitros

5.1 DOR

5.1.1 Intensidade da dor

A média de intensidade da dor através da EVA para o protocolo tramadol+diclofenaco ($31,4 \pm 3,6$ mm) foi maior que o protocolo tramadol+dexametasona ($22,4 \pm 3,6$ mm), incluindo todos os tempos do período pós-operatório avaliados; porém esta diferença não mostrou ser estatisticamente significativa ($p= 0,08$).

A intensidade de dor foi significativamente menor no grupo tratado com tramadol e dexametasona nas primeiras 4 h pós-operatórias (Tabela 3; Figura 5). É importante observar que, em ambos os protocolos, a intensidade média de dor foi menor que 50 mm na escala, o que representa uma dor moderada.

Tabela 3: Intensidade da dor obtida através da escala visual analógica em cada tempo avaliado.

Tempo (h)	Protocolos	Médias \pm EPm (mm)	IC 95%	P
4	1	$28,2 \pm 4,0$	20,2 – 36,2	0,03*
	2	$41,4 \pm 4,0$	33,4 – 49,4	
6	1	$24,7 \pm 4,5$	15,8 – 33,7	0,07
	2	$36,9 \pm 4,5$	28,0 – 45,9	
12	1	$26,6 \pm 4,7$	17,2 – 36,0	0,17
	2	$34,8 \pm 4,7$	25,4 – 44,2	
24	1	$18,8 \pm 4,1$	10,5 – 27,1	0,28
	2	$24,7 \pm 4,1$	15,4 – 33,0	
48	1	$13,5 \pm 4,4$	4,7 – 22,4	0,40
	2	$19,0 \pm 4,4$	10,2 – 27,8	

1-Tramadol+dexametasona; 2- Tramadol+diclofenaco de sódio. Valor de p calculado pelo teste t independente.

EPm: erro padrão; IC: intervalo de confiança..

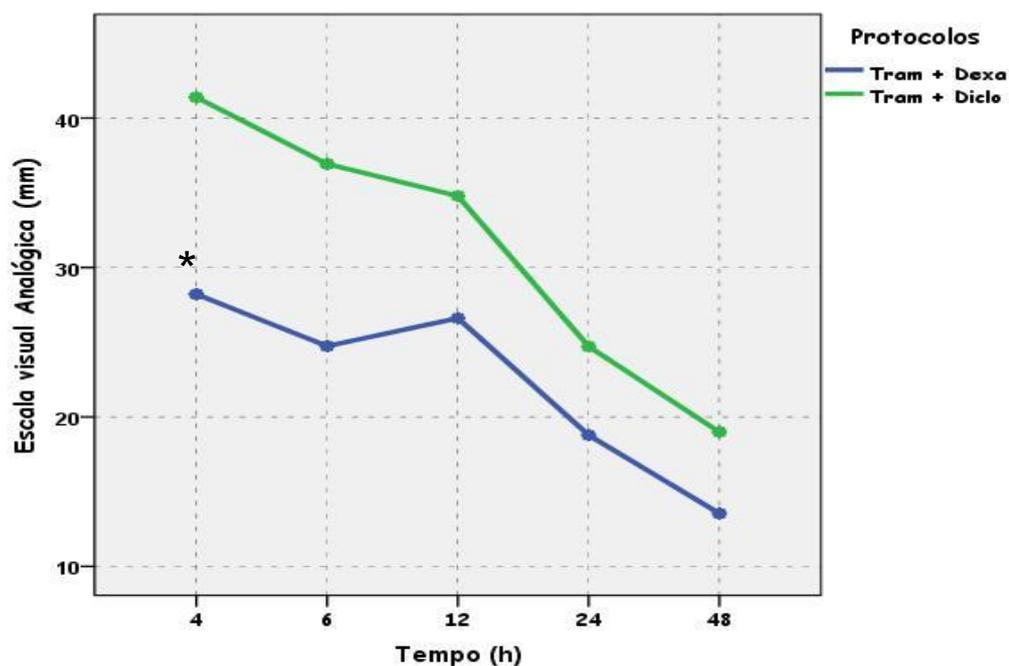


Figura 8: Intensidade da dor nos protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio ao longo do tempo pós-operatório. Nas primeiras 4 horas, mostrou diferença significativa entre os protocolos.

5.1.2 Análise comparativa entre protocolos quanto ao consumo de analgésico no período pós-operatório

A quantidade de analgésico diária utilizada pelos pacientes para o protocolo tramadol+dexametasona foi de $600,0 \pm 98,8$ mg, enquanto no protocolo tramadol+diclofenaco foi de $833,3 \pm 110,6$ mg (Figura 6), não se verificando diferença significativa entre os protocolos ($p=0,21$).

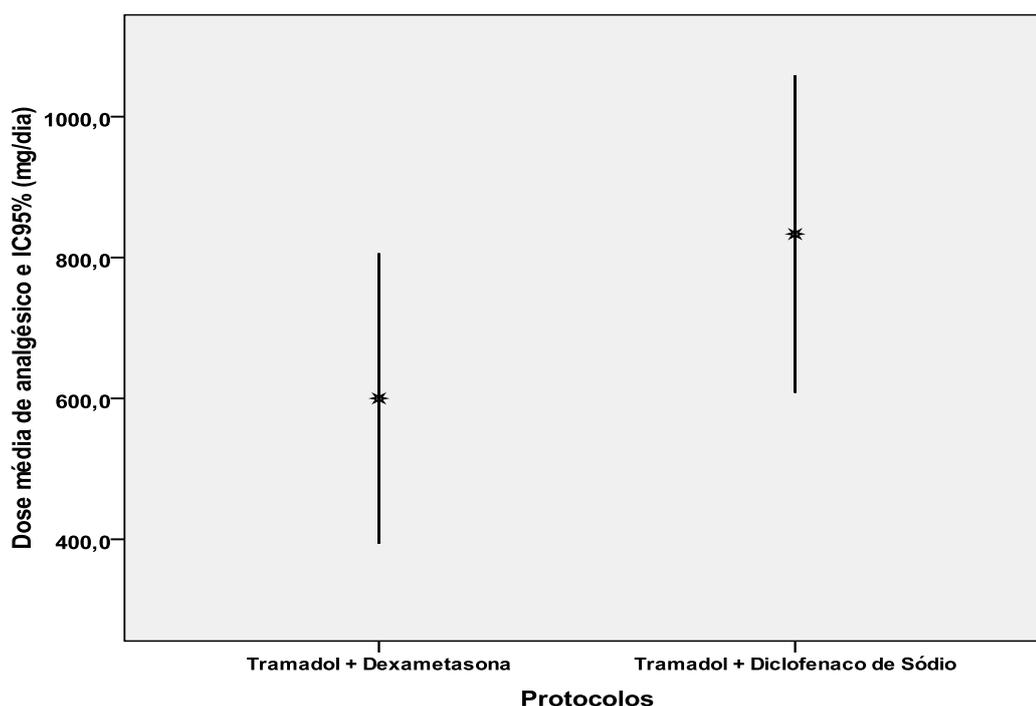


Figura 9: Média analgésica utilizada pelos pacientes no período pós-operatório entre os protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio.

5.1.3 – Análise quanto ao tempo de resgate analgésico entre protocolos no período pós-operatório

A probabilidade de resgate analgésico foi analisada com base no tempo em que o paciente apresentou período de analgesia. Os resultados mostraram que 5 horas pós-cirurgia houve uma maior quantidade de pacientes que precisaram do analgésico de suporte para alívio da dor, quando foi utilizado o tramadol+diclofenaco de sódio (60%) preventivo, comparado ao outro protocolo (cerca 50%). O protocolo tramadol+dexametasona, apresentou também uma distribuição de tempo de resgate analgésico ($15,7 \pm 3,4$) significativamente maior ($p= 0,03$) que o protocolo tramadol+diclofenaco ($8,0 \pm 2,5$) – (figura 7).

Observa-se, então, uma média de tempo, para ambos os protocolos, que levou à primeira ingestão do analgésico de suporte, maior que 8 horas, o que representou um longo período do pós-operatório sem sintomatologia dolorosa para os pacientes.

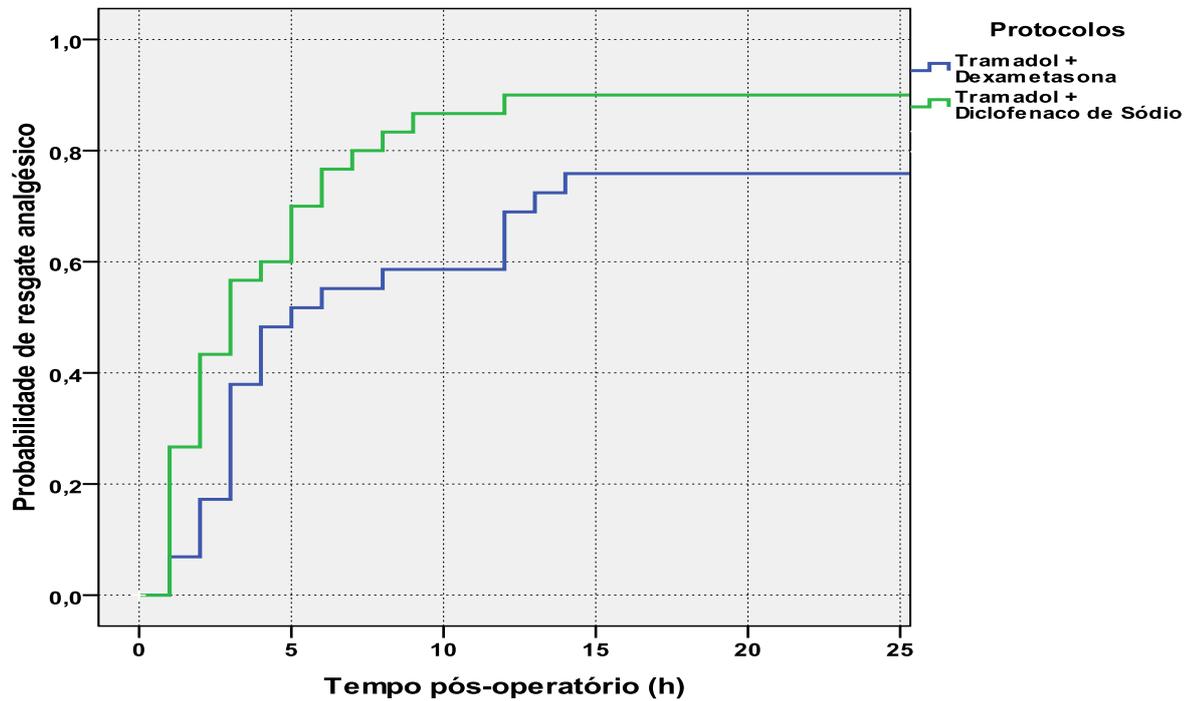


Figura 10: Probabilidade do tempo de resgate analgésico para alívio de dor no período pós-operatório entre os protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio.

5.2- TRISMO

A média da diferença de medida do trismo (pré e pós-operatória) registrado no protocolo tramadol+diclofenaco ($10,1 \pm 0,4$) foi significativamente maior que no protocolo tramadol+dexametasona ($6,7 \pm 0,4$), nos tempos avaliados ($p < 0,01$).

A média da medida do trismo ($14,5 \pm 0,5$) no tempo 48h (2 dias) para ambos os protocolos foi significativamente maior ($p < 0,001$) que o tempo de 7 dias ($2,3 \pm 0,2$). O protocolo tramadol+diclofenaco apresentou média da diferença de medida do trismo maior ($17,4 \pm 0,6$) que o protocolo tramadol+dexametasona ($11,6 \pm 0,6$) no tempo de 48h (2 dias) e sete dias ($2,8 \pm 0,2$ e $1,9 \pm 0,2$), respectivamente (Tabela 4 e figura 8).

Tabela 4: Média das medidas do trismo, entre os protocolos, nos tempos avaliados.

Tempo (dias)	Protocolos	Médias \pm EPm (mm)	IC 95%	P
2	1	11,6 \pm 0,6	10,3 – 11,8	< 0,001*
	2	17,4 \pm 0,6	16,2 – 18,6	
7	1	1,9 \pm 0,2	1,4 – 2,4	0,03*
	2	2,8 \pm 0,2	2,3 – 3,2	

1-Tramadol+Dexametasona; 2- Tramadol+Diclofenaco. Valor de p calculado pelo teste t independente. EPm: erro padrão; IC: intervalo de confiança. *estatisticamente significativo.

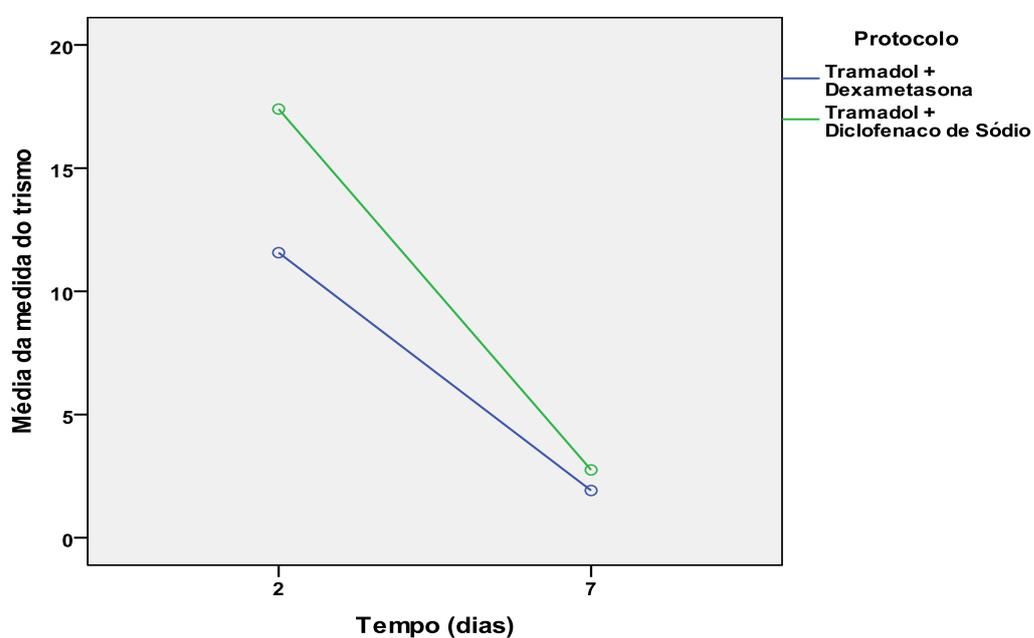


Figura 11: Média da medida do trismo entre os protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio nos períodos de tempo avaliado, 2 e 7 dias pós-operatório.

5.3- EDEMA

A avaliação do grau de edema mostrou uma diferença significativa para o protocolo tramadol+diclofenaco de sódio, registrando uma diferença de medidas pós e pré-operatórias maiores, comparadas ao protocolo tramadol+dexametasona para as medidas ângulo – asa do nariz ($p= 0, 001$), comissura labial ($p< 0, 001$) e mento ($p< 0, 001$) – (Tabela 5).

Tabela 5: Medidas de avaliação do edema entre os protocolos após dois dias da intervenção cirúrgica.

Medidas	Protocolos	Médias \pm EPm (mm)	IC 95%	P
Ângulo-Trágus	1	28,4 \pm 2,0	24,5 – 32,4	0,14
	2	32,6 \pm 2,0	28,6 – 36,5	
Ângulo-Canto externo do olho	1	27,8 \pm 2,3	23,3 – 32,74	0,10
	2	33,2 \pm 2,3	28,6 – 37,7	
Ângulo-Asa do Nariz	1	23,9 \pm 2,6	18,7 – 29,1	<0,001*
	2	37,1 \pm 2,6	31,9 – 42,3	
Ângulo-Comissura Labial	1	22,9 \pm 2,7	17,5 – 28,3	<0,001*
	2	38,1 \pm 2,7	32,7 – 43,5	
Ângulo-Mento	1	20,8 \pm 2,5	4,7 – 22,4	<0,001*
	2	40,2 \pm 2,5	35,3 – 45,2	

1-Tramadol+Dexametasona; 2-Tramadol+Diclofenaco. Valor de p calculado através do MANOVA. EPm: erro padrão; IC: intervalo de confiança.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo amplia o conhecimento e a compreensão sobre a analgesia preemptiva como um tratamento da dor pós-operatória à cirurgia de terceiro molar. Nas condições em que o estudo foi realizado, os resultados obtidos sugerem que os protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio mostraram ser igualmente eficazes no controle da dor, nos parâmetros da escala visual analógica e na quantidade de analgésico de suporte avaliado. Em relação ao controle de trismo e edema, o protocolo tramadol+dexametasona demonstrou ser a melhor associação medicamentosa para esta finalidade.

O tratamento da dor pós-operatória é importante para a prevenção de efeitos deletérios a diversas funções do organismo, tais como o sistema metabólico e imunológico. Para tanto, a investigação de diversas estratégias para o tratamento da dor torna-se necessária. Entre estas formas, a analgesia preemptiva, proporcionada através da administração de diferentes classes de analgésicos e anti-inflamatórios, como dexametasona, ibuprofeno, diclofenaco, paracetamol, codeína, aceclofenaco, cetorolaco e tramadol, tem sido amplamente estudada, no intuito de buscar um protocolo medicamentoso que promova uma redução da dor pós-operatória (DIONNE et al., 2003; JOSHI et al., 2004; BAMGBOSE et al., 2005; ONG et al., 2005; GRAZIANI et al., 2006; LIMA; FONTANELLA, 2006; POZOS et al., 2007). Outra abordagem no controle da dor é a maximização dos níveis da droga no local de ação e minimização dos efeitos adversos sistêmicos. A associação de medicamentos ou a combinação de diferentes vias de administração da mesma droga também constituem formas de tratamento da dor dentro do campo da cirurgia oral (HYRKAS et al., 1993; JOSHI et al., 2004; BAMGBOSE et al., 2006).

A busca de padronização em um protocolo de ensaio clínico, como no presente estudo, deve ser realizada quando se deseja investigar a eficácia terapêutica. Para tanto, a técnica cirúrgica e a equipe devem ser as mesmas em todos os procedimentos; os pacientes são rigorosamente selecionados para se assegurar similaridade na magnitude do trauma causado em ambas as cirurgias (USTUN et al., 2003). O estudo duplo-cego é ideal para garantir que operadores e pacientes desconheçam a identidade dos medicamentos. Finalmente, a distribuição aleatória é também fator fundamental, tanto

para a escolha dos protocolos medicamentosos (números pares ou ímpares, 1 e 2), quanto ao local a ser operado (lado direito ou esquerdo). Desta forma, o modelo experimental adotado nesta pesquisa foi o de remoção dos dois terceiros molares inferiores com posições semelhantes num mesmo paciente, conforme se observou em outros estudos (NEUPERT et al., 1992; ESEN et al., 1999; ONG et al., 2004; PEKTAS et al., 2007; LAUREANO FILHO et al., 2008) para avaliação de eficácia analgésica da associação tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio.

Obtivemos baixos escores na escala visual analógica para ambos os protocolos, em uma análise global da intensidade da dor. Foi observada uma média global de escore menor que 35 mm na escala, podendo-se afirmar que houve uma adequada analgesia pós-operatória para os dois protocolos (COLLINS; MOORE; MCQUAY, 1997). Esses resultados corroboram com os estudos de Ong et al. (2004), Bamgbose et al. (2005), Kanto et al., (2005), Lima e Fontanella et al. (2006), Moore et al. (2005), Pozos-Guillén et al. (2005), Sener et al. (2005), em que de modo semelhante utilizaram anti-inflamatórios não-esteróides e corticoesteróides, analgésicos opióides de forma preemptiva e observaram redução da dor no período pós-operatório. Por outro lado, nossos resultados contrastam com aqueles obtidos por Jung et al. (2005), que observaram escores de intensidade de dor maiores para a administração de anti-inflamatórios e corticoesteróides preemptivos. Tais autores demonstraram que o anti-inflamatório não-esteróide talniflumato ingerido pós-cirurgia foi mais eficaz no controle da dor que o preventivo.

Quanto aos protocolos avaliados, nossos dados apresentaram similaridade quanto à intensidade de dor no período pós-operatório; os escores de dor, através da escala visual analógica, mostraram uma diferença de no máximo 10 mm entre os protocolos medicamentosos, em 6, 12, 24 e 48 horas, decrescendo ao longo desses tempos avaliados. Todavia, nas primeiras 4 horas, o protocolo tramadol+dexametasona mostrou eficácia analgésica, estatisticamente significativa, comparado ao tramadol+diclofenaco de sódio, período de tempo em que geralmente se encontra o pico de dor após a remoção do terceiro molar mandibular. Tais dados confirmam com os estudos de Bamgbose et al. (2006), que constataram uma menor intensidade de dor nas primeiras horas do período pós-operatório, quando na co-administração do anti-inflamatório dexametasona e diclofenaco de potássio administrados preemptivamente. Esses resultados encontram explicação quanto ao tempo de ação das medicações

utilizadas e suas meias-vidas plasmáticas; a dexametasona apresenta um tempo de ação que pode chegar a 72 horas; o diclofenaco de sódio, 8 horas e este efeito torna-se maior com o acréscimo do tempo de ação do tramadol, que está em torno de 8 horas, quando na administração de um único comprimido no período pré-operatório, influenciando na permanência da medicação no plasma sanguíneo durante a fase inicial do período pós-operatório.

A quantidade de analgésico de suporte consumida no período pós-operatório entre os protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio mostraram também não ter diferença estatística. Uma maior quantidade de analgésico foi consumida quando foi utilizado o protocolo tramadol+diclofenaco de sódio, mas foi verificado um número reduzido de analgésicos consumidos para ambos os protocolos, uma média de 2 comprimidos. Esses dados são compatíveis com os estudos de Ong et al. (2004), Lima e Fontanella (2006) e Pozos et al. (2007), em que na administração de ceterolaco (AINE), aceclofenaco (AINE) e tramadol (opióide), de forma preemptiva, respectivamente, constataram que os pacientes necessitaram de um número reduzido de analgésico de suporte para alívio de dor.

Com relação ao período de analgesia pós-cirúrgico proporcionado pelos protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio, foi verificado um tempo maior de analgesia durante o período pós-operatório para o protocolo tramadol+dexametasona. Este achado pode ser compreendido sob explicações farmacocinéticas das medicações anti-inflamatórias. A hiperalgesia provocada pelo processo inflamatório foi controlada e mais eficaz com a dexametasona, a qual apresenta uma potência superior ao diclofenaco de sódio. Porém, a observação de que, em ambos os protocolos, os pacientes permaneceram um período de tempo superior a 8 horas sem que utilizassem medicação de resgate, sugere eficácia analgésica adequada quanto ao controle de dor para as duas associações medicamentosas. Esses mesmos resultados foram observados nos ensaios clínicos de Ong e Seymour (2003) e Pozos et al. (2007), em que naquele estudo avaliaram o efeito preemptivo do anti-inflamatório ceterolaco e observaram uma média de tempo de analgesia pós-operatória em torno de 8 horas; ainda no estudo de Pozos et al. (2007), o tramadol administrado anterior à cirurgia mostrou um período similar de tempo em que os pacientes não necessitaram de analgésico de suporte.

Quanto à influência do trismo entre os protocolos avaliados nesta pesquisa, observamos diferenças significativas, em que para o protocolo tramadol+dexametasona uma menor limitação de abertura bucal foi constatada, se comparada ao protocolo tramadol+diclofenaco de sódio. Este tipo de resultado pode encontrar uma possível explicação também quanto à potência da droga dexametasona. Estudos como o de Neupert et al. (1992), Graziani et al. (2006) e Laureano Filho et al. (2008) observaram resultados similares, ao avaliarem o efeito da dexametasona, isoladamente, após a cirurgia de terceiro molar, apesar de diferenciarem do nosso estudo quanto à via de administração da droga - intra-muscular, submucosa e intra-muscular -, respectivamente. Em contrapartida, estudos procuraram avaliar a associação de medicamentos, como anti-inflamatórios não-esteróides do tipo diclofenaco de potássio e dexametasona; comparados à administração somente do AINE (BAMGBOSE et al., 2005; 2006), não se constatou diferença estatística ao ser aplicado o medicamento, de forma isolada, ou por associação, evidenciando-se o benefício da administração preemptiva.

O estudo das medidas da variação volumétrica da face obtida dos pacientes submetidos à administração dos protocolos tramadol+dexametasona e tramadol+diclofenaco de sódio demonstrou que as duas associações medicamentosas foram capazes de inibir, de forma diferenciada, o grau de edema formado após a remoção dos terceiros molares mandibulares, sendo o protocolo tramadol+dexametasona o mais eficaz no controle de inflamação.

A formação de edema, nesta pesquisa, apresentou ainda uma diferenciação por localização anatômica, quando na análise dos resultados das medidas lineares dos pontos da face, entre os protocolos avaliados. Um maior grau de edema foi constatado na região inferior do diagrama, formado pelas medidas de avaliação, para ambos os protocolos medicamentosos, ou seja, nas medidas do ângulo da mandíbula com a asa do nariz, a comissura labial e com o mento, regiões anatômicas próximas ao local cirúrgico. Nestes pontos, então, observaram-se diferenças estatísticas significativas entre os dois protocolos; o protocolo tramadol+dexametasona apresentou um menor edema facial. Resultados semelhantes quanto à eficácia da dexametasona utilizada, preemptivamente, observam-se nos estudos de Neupert et al. (1992); Dionne et al. (2003), Bamgbose et al. (2005), Moore et al. (2005), Graziani et al. (2006), Grossi et al. (2007) e Laureano Filho et al. (2008). É importante destacar a variação, quanto às vias

de administração das drogas e dos métodos diferenciados de mensurar o grau de edema observado nos estudos, o que torna difícil realizar uma análise comparativa de forma mais restrita e detalhada.

Críticas poderiam ser feitas para o método de mensuração facial realizado neste estudo, uma vez que o edema facial pós-cirurgia de terceiro molar mandibular é difícil de se quantificar com precisão; trata-se de uma região que exige uma medida tridimensional, apresenta uma superfície irregular, convexa e ainda pode manifestar-se interna e externamente (TROULLOS et al., 1990; ROGER; ROGER, 2000). Por esse motivo, inúmeros estudos têm tentado estabelecer uma técnica que possa objetivamente mensurar o grau de edema facial; a maioria aplica um método de avaliação indireta dos contornos alterados da superfície da pele. Entretanto, dos métodos utilizados, nenhum foi provado como o mais eficaz, no sentido de poder mensurar com exatidão o grau de edema (NEUPERT et al., 1992; BAMGBOSE et al., 2006; GRAZIANI et al., 2006; GROSSI et al., 2007; LAUREANO FILHO et al., 2008). Enfim, vários são os métodos de obtenção para medidas de alterações da face e nesta pesquisa preferiu-se realizar o método de mensuração indireta (NEUPERT et al., 1992), por ser considerada de aplicação simples, viável e de fácil controle.

Portanto, a análise dos resultados deste estudo sugere que a associação entre tramadol e dexametasona mostrou ser mais eficaz quanto ao controle do edema e do trismo. No entanto, quando o tramadol foi associado, tanto à dexametasona, quanto ao diclofenaco de sódio, produziu-se um efeito similar na redução da intensidade da dor e no consumo de analgésico no período pós-operatório, demonstrando assim adequada eficácia analgesia para ambos os protocolos.

7 CONCLUSÕES

O protocolo tramadol + dexametasona apresentou menor intensidade de dor no período pós-operatório, especialmente nas primeiras 4 horas.

A associação tramadol + dexametasona mostrou ser mais eficaz quanto à quantidade de analgésico consumido no período pós-operatório e quanto ao tempo de resgate analgésico.

Em relação à formação de edema pós-cirurgia do terceiro molar, o protocolo tramadol + dexametasona demonstrou ser significativamente eficaz em reduzir o edema facial.

Quanto à ocorrência do trismo, o protocolo tramadol + dexametasona mostrou eficácia estatística significativa no controle de inflamação.

Portanto, a analgesia preemptiva é importante, no sentido de proporcionar maior conforto na recuperação cirúrgica do terceiro molar mandibular, uma vez que a interação medicamentosa promove analgesia, reduz o consumo de analgésicos no pós-operatório e, conseqüentemente, minimiza a ocorrência de efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, E.D. **Terapêutica Medicamentosa em Odontologia**. São Paulo: Artes Médicas, 2000. 45 p.

AOKI, T.; YAMAGUCHI, H.; NAITO, H.; SHIIKI, K.; OTA, Y.; KANEKO, A. Dextromethorphan premedication reduced postoperative analgesic consumption in patients after oral surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 102, n. 5, p. 591-5, nov. 2006.

BAMGBOSE, B.O.; AKINWANDE, J.A.; ADEYEMO, W.L.; LADEINDE, A.L.; AROTIBA, G.T.; OGUNLEWE, M.O. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. **Head & Face Medicine**, v. 1, p. 11, nov. 2005.

BAMGBOSE, B.O.; AKINWANDE, J.A.; ADEYEMO, W.L.; LADEINDE, A.L.; AROTIBA, G.T.; OGUNLEWE, M.O. Prospective, randomized, open-label, pilot clinical trial comparing the effects of dexamethasone co-administered with diclofenac potassium or acetaminophen and diclofenac potassium mono-therapy after third-molar extraction in adults. **Curr Ther Res**, v. 67, n. 1, p. 4, jan. 2006.

BRIDGMAN, J.B.; GILLGRASS, T.G.; ZACHARIAS M. The absence of any preemptive analgesic effect for non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 34, n. 5, p. 428–31, out. 1996.

CAMPBELL, W.I.; KENDRICK, R.W.; FEE, J P.H. Balanced preemptive analgesia: does it work? A double blind, controlled study in bilaterally symmetrical oral surgery. **Br J Anaesth**, v. 81, n. 5, p. 727–30, nov. 1998.

CODERRE, T.J.; KATZ, J.; VACCARINO, A.L.; MELZACK R. Combination of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. **Pain**, v. 52, n. 3, p. 259-85, mar. 1993.

COLLINS S.L.; MOORE R.A.; MCQUAY H.J. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? **Pain**, v. 72, n. 1, p. 95-7, ago. 1997.

COOPER, S.A.; BEAVER, W.T. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. **Clin Pharmacol Ther**, v. 20, n. 2, p. 241, ago. 1976.

DERMOT, J.K.; MAHMOOD, A.; SORIN, J.B. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. **Can J Anesth**, v. 48, n. 10, p. 1000-10, nov. 2001.

DICKENSON, A.H.; SULLIVAN, A.F. Differential effects of excitatory amino-acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurons in the rat. **Brain Res**, v. 506, n. 1, p. 31-9, jan. 1990.

DIONNE, R.A.; GORDON, S.M.; ROWAN, J.; KENT, A.; BRAHIM, J.S. Dexamethasone suppresses peripheral prostanoid levels without analgesia in a clinical model of acute inflammation. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 61, n. 9, p. 997-1003, set. 2003.

ESEN, E.; TASAR, F.; AKHAN, O. Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 57, n. 10, p. 1201-6, out. 1999.

FERREIRA, M.B.C.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica para Dentistas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 69-70p.

FLETCHER, D.; ZETLAOUI, P.; MONIN, M.; BOMBART, M.; SAMII, K. Influence of timing on the analgesic effect of intravenous ketorolac after orthopaedic surgery. **Pain**, v. 61, n. 2, p. 291-7, maio 1995.

GANZBERG, S. **Analgesics: Opioids and nonopioids**, in Ciancio SG (ed). ADA Guide to Dental Therapeutics. Chicago, IL, Amer Dent Assoc, 1998, 93-4 p.

GILL, P.; KIANI, S.; VICTORIA, B.A.; ATCHESON, R. Preemptive analgesia with local anaesthetic for herniorrhapy. *Anaesth*, v. 56, n. 5, p. 414–17, maio 2001.

GILMAN, A. G. et al. **The pharmacological basis of therapeutics**. New York: Macmillan, 1990.

GOODMAN e GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

GRAZIANI, F.; D'AIUTO, F.; ARDUINO, P.G.; TONELLI, M.; GABRIELE, M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*, v. 35, n. 3, p. 241–46, mar. 2006.

GROSSI, G.B.; MAIORANA, C.; GARRAMONE, R.A.; BORGONOVO, A.; BERETTA, M.; FARRONATO, D; SANTORO, F. Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 65, n. 11, p. 2218-26, nov. 2007.

HYRKAS, T.; YLIPAAVALNIEMI, P.; OIKARINEN, V.J.; PAAKKARI, I. A Comparison of diclofenac with and without single-dose intravenous steroid to prevent postoperative pain after third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 51, n. 6, p. 634-36, jun. 1993.

HOLLAND, C.S. The influence of methylprednisolone on post-operative swelling following oral surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*, v. 25, n. 4, p. 293-9, ago. 1987.

INSEL, P.A. **Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: Drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout**, in Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al (eds): Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics (ed 8). Elmsford, NY, Pergamon Press, 1990, p 638.

JAFFE, J.H.; MARTIN, W.R. **Opioid analgesics and antagonists**, in Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al (eds): Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics (ed 8). Elmsford, NY, Pergamon Press, 1990, p 485.

JANSSEN, S.A.; ARTNZ, A. Anxiety and pain: attentional and endorphinergic influences. **Pain**, v. 66, n. 2-3, p. 145–150, ago. 1996.

JOSHI, A.; PARARA, E.; MACFARLANE, T.V. Double-blind randomized controlled clinical Trial of the effect of preoperative ibuprofen, diclofenac, paracetamol with codeine and placebo tablets for relief of postoperative pain after removal of impacted third molars. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 42, n. 4, p. 299-306, ago. 2004.

JUNG, Y-S.; KIM, M-K.; UM, Y.J.; PARK, H-S.; LEE, E-W.; KANG, J-W. The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: Comparison on effect of preemptive analgesia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 100, n. 5, p. 559-63, nov. 2005.

KACZMARZYK, T.; WICHLINSKI, J.; STYPULKOWSKA, J.; ZALESKA, M.; WORON, J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 39, n. 7, p. 647–652, jul. 2010.

KANTO, D.; SALO, M.; HAPPONEN, R-P.; VAHLBERG, T.; KANTO, J. Tramadol premedication in operative extraction of the mandibular third molar: a placebo controlled crossover study. **Acta Odontol Scan**, v. 63, n. 1, p. 43-9, fev. 2005.

KEHLET, H. Postoperative pain relief—what is the issue? [Editorial]. **Br J Anaesth**, v. 72, n. 4, p. 375-8, abr. 1994.

KISSIN, I. Preemptive analgesia: why its effect is not always obvious? [Editorial]. **Anesth**, v. 84, n. 5, p. 1015-9, maio 1996.

KISSIN, I. Preemptive analgesia. **Anesth**, v. 93, n. 4, p. 1138-43, out. 2000.

KUCUK, N.; KIZILKAYA, M.; TOKDEMIR, M. Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. **Anesth Analg**, v. 87, n. 1, p. 103–6, jul. 1998.

LAUREANO FILHO, J.R.; MAURETTE, P.E.; ALLAIS, M.; COTINHO, M.; FERNANDES, C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 13, n. 2, p. 129-32, fev. 2008.

LEONE, M.; RICHARD, O.; ANTONINI, F.; ROUSSEAU, S.; CHABAANE, W.; GUYOT, L.; MARTIN, C. Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a randomized controlled study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 103, n. 1, p. 7-9, jan. 2007.

LIMA, P.V.; FONTANELLA, V. Analgesic efficacy of aceclofenac after surgical extraction of impacted lower third molars. **Int. J. Oral Maxillofac Surg**, v. 35, n. 6, p. 518–521, jun. 2006.

LÓPEZ-CARRICHES, C.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.M.; DONADO-RODRIGUEZ, M. Analgesic efficacy of diclofenac versus methylprednisolone in the control of postoperative pain after surgical removal of lower third molars. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.10, n.5, p. 432-9, nov.-dez. 2005.

LÓPEZ-CARRICHES, C.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.M.; DONADO-RODRIGUEZ, M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 11, n. 5, p. 440-5, ago. 2006.

MARTÍNEZ, V.E.; GARCÍA, J.P.; CASTELLÓN, E.V.; BERINI, L.A.; GAY-ESCODA, C. Eficacia analgésica del diclofenaco sódico vs. ibuprofeno después de la extracción quirúrgica de um tercer molar inferior incluído. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 9, n. 5, p. 444-53, nov.-dez. 2004.

MONTGOMERY, M.T.; HOGG, J.P.; ROBERTS, D.L.; REDDING, S. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 48, n. 2, p. 179-8, fev. 1990.

MOORE, P.A.; BRAR, P.; SMIGA E.R.; COSTELLO, B.J. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 99, n. 2, p. 1-7, fev. 2005.

MOOTE, C. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. **Drugs**, v.44, n. 5, p.14-30, 1992.

NEUPERT, E.A.; LEE, J.W.; PHILPUT, C.B.; GORDON, J.R. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 50, n. 11, p. 1182 – 83, nov. 1992.

NORMAN, P.H.; DALEY, M.D.; LINDSEY, R.W. Preemptive analgesic effects of ketorolac in ankle fracture surgery. **Anesth**, v. 94, n. 4, p. 599, abr. 2001.

ONG, K.S.; SEYMOUR, R.A. Maximizing the safety of nonsteroidal anti-inflammatory drug use for postoperative dental pain: a evidence-based approach. **Anesth Prog**, v. 50, n. 2, p. 62-74, 2003.

ONG, K.S.; TAN, J.M.L. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 33, n. 3, p. 274–78, abr. 2004.

ONG, K.S.; SEYMOUR, R.A; CHEN, F.G.; HO, V.C. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 33, n. 8, p. 771–6, dez. 2004.

ONG, C.K.S.; LIRK, P.; TAN, J.M.H.; SOW, B.W.Y. The Analgesic efficacy of intravenous versus oral tramadol for preventing postoperative pain after third molar surgery. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 63, n. 8, p. 1162-68, ago. 2005.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, **IASP Press**, Seattle, p. 209-14, 1994.

PELL, G.B.; GREGORY, G.T. Report on a ten-year study of a tooth division technique for the removal of impacted teeth. **Am J Orthod**, v. 28, p. 660, 1942.

PEKTAS, Z.O.; SENER, M.; BAYRAM, B.; EROGLU, T.; BOZDOGAN, N.; DONMEZ, A.; ARSLAN, G.; UCKAN, S. A comparison of pre-emptive analgesic efficacy of diflunisal and lornoxicam for postoperative pain management: a prospective, randomized, single-blind, crossover study. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 36, n. 2, p. 123-7, fev. 2007.

PETERSON, L.J. *et al.* **Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 214-27p.

POZOS-GUILLÉN, A.J.; MARTÍNEZ-RIDER, R.; AGUIRRE-BAÑUELOS, P.; ARELLANO-GUERRERO, A.; HOYO-VADILLO, C.; PÉREZ-URIZAR, J. Analgesic efficacy of tramadol by route of administration in a clinical model of pain. **Proc West Pharmacol Soc**, v. 48, p. 61-4, 2005.

POZOS, A.J.; MARTÍNEZ, R.; AGUIRRE, P.; PÉREZ, J. Tramadol administered in a combination of routes for reducing pain after removal of an impacted mandibular third molar. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, n. 8, p. 1633-39, ago. 2007.

POZOS-GUILLEN, A.; MARTINEZ-RIDER, R.; AGUIRRE-BANUELOS, P.; PEREZ-URIZAR, J. Pre-emptive analgesic effect of tramadol after mandibular third molar extraction: a pilot study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, n. 7, p. 1315-20, jul. 2007.

REUBEN, S.S.; SKLAR, J.; EL-MANSOURI, M. The preemptive analgesic effect of intraarticular bupivacaine and morphine after ambulatory arthroscopic knee surgery. **Anesth Analg**, v. 92, n. 4, p. 923-6, abr. 2001.

ROGER, E.A.; ROGER, R.T. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 90, n. 4, p. 406-15, out. 2000.

SAKATA, R.K. **Tratamento da Dor**. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2001. 1165 – 82 p.

SENER, M.; PEKTAS, Z.O.; YILMAZ, I.; TURKOZ, A.; UCKAN, S.; DONMEZ, A.; ARSLAN, G. Comparison of preemptive analgesic effects of a single dose of nonopioid analgesics for pain management after ambulatory surgery: a prospective, randomized, single blind study in turkish patients. **Curr Ther Res**, v. 66, n. 6, p. 541-51, set. 2005.

SEYMOUR, R.A.; WALTON, J.G. Pain control after third molar surgery. **Int. J Oral Maxillofac Surg**. Copenhagen, v. 13, n. 6, p. 457-85, 1984.

STEIN, C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. **N Engl J Med**, v. 168, n. 25, p. 552, jun. 1995.

TEXEIRA, M.J.; OKADA, M.; TEXEIRA, V.G. Eficácia analgésica e tolerabilidade do tramadol. **Rev Bras Med**, v. 56, n. 4, p. 287-93, abr. 1999.

TRAINA, A.A. **Estudo radiográfico da características dos terceiros molares e suas correlações com a impação óssea**. 2004. 173 p. Dissertação (Mestrado- Programa de pós-graduação em odontologia) - Cirurgia Buco-Maxilo-facial, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2004.

TROULLOS, E.S.; HARGREAVES, K.M.; BUTTLER, D.P.; DIONNE, R.A. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling and trismus. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 48, n. 9, p. 945-52, set. 1990.

WINTER G.B. **Principles of exodontia as applied to the impacted third molar**. St. Louis: American Medical Books, 1926.

WILSON, R.J.T.; LEITH, S.; JACKSON, I.J.B.; HUNTER, D. Preemptive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. **Anesth**, v. 49, n. 7, p. 591-3, jul. 1994.

USTÜN, Y.; ERDOGAN, O.; ESEN, E.; KARSLI, E.D. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 96, n. 5, p. 535-39, nov. 2003.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), da pesquisa – “ESTUDO COMPARATIVO DA ANALGESIA PREEMPTIVA DO TRAMADOL COMBINADO A DEXAMETASONA E DICLOFENACO DE SÓDIO EM CIRURGIA DE TERCEIRO MOLAR”, se você quiser participar, assine ao final do documento. Você não é obrigado a participar e a qualquer hora pode desistir. Se não quiser participar não terá nenhum prejuízo na relação com o pesquisador e com a instituição. Esta pesquisa tem como orientador Prof. Dr. Luiz Carlos Ferreira da Silva e como pesquisador responsável o cirurgião-dentista Jadson Alípio Santana de Sousa Santos.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador principal (Orientador), podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a eficácia de dois métodos terapêuticos para a promoção de redução da dor pós-operatória em cirurgia de terceiro molar, utilizando como pré-medicação um analgésico opióide (tramadol) e antiinflamatórios esteróides e não esteróides. Para participar da pesquisa, você deverá responder à ficha recebida e preenchê-la de acordo com o orientado, após ser submetido à extração dos terceiros molares. As medicações avaliadas neste estudo não apresentarão nenhum risco adicional a uma extração de terceiros molares.

Sua participação será importante para avaliarmos um protocolo que proporcione uma redução da dor pós-operatória em cirurgia de terceiro molar. Não será realizada nenhuma cobrança e também não será realizado nenhum pagamento pela sua participação.

As informações a respeito dessa pesquisa serão publicadas em periódicos científicos (revistas na área odontológica). Apenas os resultados serão divulgados, preservando a identidade da paciente.

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____

Prof. Dr. Luiz Carlos Ferreira da Silva

End.: Hospital Universitário, Rua Cláudio Batista
s/nº, bairro Sanatório; Departamento de Odontologia.
Tel.: 2105-1821.

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado pelo pesquisador – Prof. Dr. Luiz Carlos Ferreira da Silva - dos procedimentos que serão utilizados, possíveis desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

LOCAL E DATA:

Aracaju, _____ de _____, do ano _____.

(Assinatura do participante ou responsável)

(Nome por extenso)

APÊNDICE B

Nome:

Data:

Grupo de medicação:

Lado Operado:

- Escala Visual Analógica: Marque com um traço vertical, um ponto da escala para expressar o grau de intensidade de sua dor.

4h: Nenhuma dor _____ Dor
Insuportável

6h: Nenhuma dor _____ Dor
Insuportável

12h: Nenhuma dor _____ Dor
Insuportável

24h: Nenhuma dor _____ Dor
Insuportável

48h: Nenhuma dor _____ Dor
Insuportável

4- Quantidade de analgésico consumido:

Quantidade	Dia	Hora

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR
Rua Cláudio Batista s/n – prédio do CCBS/HU - Bairro Sanatório
CEP: 49060-100 Aracaju -SE / Fone/Fax:(79) 2105-1805
E-mail: cephu@ufs.br

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Projeto de pesquisa intitulado: **“AVALIAÇÃO DA DOR E INFLAMAÇÃO APÓS REMOÇÃO CIRÚRGICA DE 3º MOLAR COM O USO DE ANALGESIA PREEMPTIVA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO E PAREADO”**, Nº CAAE – **0088.0.107.000-09**, sob a orientação do **Prof. Dr. Luiz Carlos Ferreira da Silva**, tratando-se do projeto de pesquisa apresentado como requisito para a seleção ao Programa de Mestrado em Ciências da Saúde, do Núcleo de Pós-Graduação em Medicina desta Universidade, do mestrando **Jadson Alípio Santana de Sousa Santos**, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe - CEP/UFS em reunião realizada dia **07/08/2009**.

Aracaju, 17 de agosto de 2009.

Prof. Dra. Rosana Cipolotti
Vice-Coordenadora do CEP/UFS