

**HENRIQUE CAMARGO BAUER**

**Avaliação da analgesia preemptiva com ibuprofeno associado ou não à  
dexametasona em cirurgia de terceiros molares**

São Paulo

2010

**HENRIQUE CAMARGO BAUER**

**Avaliação da analgesia preemptiva com ibuprofeno associado ou não à  
dexametasona em cirurgia de terceiros molares**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.

Área de Concentração: Clínica Integrada

Orientador: Prof. Dr. Waldyr Antônio Jorge

São Paulo

2010

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação  
Serviço de Documentação Odontológica  
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Bauer, Henrique Camargo

Avaliação da analgesia preemptiva com ibuprofeno associado ou não à dexametasona em cirurgia de terceiros molares/ Henrique Camargo Bauer; orientador Waldyr Antônio Jorge. -- São Paulo, 2010.

86p. : fig., tab.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Clínica Integrada -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Extração dentária – Terceiro molar – Ibuprofeno – Controle da dor. 2. Pré-medicação – Controle da dor. I. Jorge, Waldyr Antônio. II. Título.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Bauer HC. Avaliação da analgesia preemptiva com ibuprofeno associado ou não à dexametasona em cirurgia de terceiros molares. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em:    /    /2010

### Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais amados, Jarbas e Anna Luiza, pela incansável e infinita dedicação que tiveram, ao longo de toda a vida, na minha criação e formação. Pela sabedoria em equilibrar de forma tão harmoniosa o amor, o afeto, a atenção e a disciplina, ingredientes que, aliados aos exemplos cotidianos de civilidade, responsabilidade e valores morais, permitiram que eu pudesse, livremente, me desenvolver em todas as facetas da vida, como homem, como profissional e como pai. Espero ter a mesma sabedoria de vocês na criação dos seus netos.

À Fernanda Erci, minha querida e amada esposa, companheira de todos os momentos. De tantas alegrias que a vida me concedeu, você me proporcionou a mais sublime, nossa filha Helena. Vocês são minha maior fonte de inspiração, minha motivação para vencer os obstáculos cotidianos da vida e lutar para vencer minhas limitações, buscando ser uma pessoa melhor a cada dia. Vocês são o meu porto seguro, para onde sempre retorno em busca de afeto e cumplicidade. Amo vocês.

Ao professor Waldyr Antônio Jorge, meu pai acadêmico e responsável direto por mais essa etapa profissional de minha vida. Foi através das oportunidades que o senhor me concedeu, por acreditar no meu potencial, em alguns momentos mais do que eu mesmo, que pude adentrar e me desenvolver no universo da Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, especialidade pela qual me apaixonei e onde pude encontrar a realização profissional plena. Além dos ensinamentos técnicos, cirúrgicos e acadêmicos, espero ter aprendido, ao longo desses anos de convivência, a forma habilidosa e ao mesmo tempo firme, persistente, incansável e organizada de gerenciar os problemas da vida. Gostaria de herdar ao menos parte da sua fibra, coragem e capacidade de superação diante das dificuldades. Minha eterna gratidão, respeito, admiração e lealdade.

## **AGRADECIMENTOS**

Um agradecimento muito especial à Dra Ana Carolina Ratto Tempestini Horliana e aos acadêmicos Fabio Lopes Duarte e Giulia Crisci. Sem a sua ajuda não teria sido possível concluir este trabalho.

À Dra Ana Carolina pela sua rica contribuição na análise estatística dos nossos resultados e nas observações sempre oportunas e pertinentes de uma pesquisadora experiente durante a elaboração deste trabalho.

Aos acadêmicos Fabio e Giulia, pela disposição e voluntariedade no árduo trabalho de coleta e tabulação dos dados. A seriedade e responsabilidade do seu envolvimento neste trabalho foram surpreendentes. Parabéns!

Aos meus colegas, Ana Mara, Basílio, Elisabeth, Gláucio, Gustavo, Josué, Marco Antonio, Mauricio, Micheli, Priscila, Renata e Tatiana, preceptores do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da FFO-USP, pela participação direta na supervisão dos procedimentos cirúrgicos envolvidos neste trabalho e por suprirem, de forma exemplar, a minha ausência do curso durante esta fase.

A todos os pacientes envolvidos nesta pesquisa, que confiaram na nossa seriedade acadêmica e honestidade de propósito, na busca de respostas e soluções que possam trazer mais conforto àqueles que necessitam dos nossos cuidados profissionais.

Aos nossos alunos de Especialização que participaram de forma direta na condução cirúrgica dos casos envolvidos nesta pesquisa.

Aos Professores da Disciplina de Clínica Integrada, Rodney Garcia Rocha, Waldyr Antônio Jorge, Carlos Alberto Adde, Isabel Peixoto Tortamano, José Leonardo Simone, Maria Aparecida Borsatti, Mario Sergio Soares, Carina Domaneschi, Flavio Eduardo Guillin Perez, Inês Aparecida Buscariolo, Marcelo

Munhões Romano, Sibebe Sarti Penha, pelos ensinamentos que me proporcionaram durante a realização do mestrado, pela convivência sempre amistosa e agradável, pela tolerância e respeito às minhas limitações.

À Glauci Elaine Damasio Fidelis pelo precioso trabalho de revisão e formatação desta tese sem o qual ela jamais poderia ser publicada.

Ao Dr. Aluizio Leal do Canto Junior, pela intermediação e apoio nas questões farmacêuticas que viabilizaram a realização deste estudo e que ele transcorresse dentro dos melhores padrões metodológicos possíveis.

## RESUMO

Bauer HC. Avaliação da analgesia preemptiva com ibuprofeno associado ou não à dexametasona em cirurgia de terceiros molares [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

Existe na literatura um número apreciável de trabalhos clínicos experimentais concernentes com a utilização de intervenções preemptivas objetivando abolir ou minimizar o desenvolvimento da hipersensibilidade central, decorrente do trauma cirúrgico possibilitando, como consequência, a otimização do controle analgésico pós-operatório. No entanto, considerando a contradição entre resultados apresentados, que não convergem em direção favorável a um consenso de ampla aceitação de utilização de intervenções preemptivas, desenvolvemos esse ensaio clínico, a fim de testar se a administração pré-operatória de ibuprofeno, isolado ou associado à dexametasona apresentaria vantagem relevante no controle da dor pós-exodontia dos terceiros molares, comparado com a ausência de intervenção analgésica pré-operatória. Para tanto, foram selecionados 42 pacientes com inclusões simétricas dos terceiros molares. Esses pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: G1 recebeu apenas o ibuprofeno ou placebo, e G2 associação do ibuprofeno e dexametasona ou placebo. Todos os pacientes foram submetidos a dois procedimentos cirúrgicos, direito e esquerdo sendo que, um dos lados recebeu a medicação ativa e o outro placebo, de forma randomizada de modo que todos os pacientes funcionaram como controles de si mesmos (boca dividida). As demais medicações de analgesia pós-operatória, (associação de codeína mais paracetamol), fornecida como resgate, bem como a antibioticoterapia foram idênticas para todos os pacientes. As variáveis analisadas foram a escala visual analógica de dor (EVA) e o número total de analgésicos de resgate consumidos com os respectivos horários de ingestão durante as primeiras 72 horas do pós-operatório. Como resultados, não encontramos diferença estatisticamente significativa para nenhuma das variáveis no o grupo 1. No grupo 2, houve diferença estatisticamente significativa no consumo total de analgésicos de resgate ( $p < 0,05$ ) e, sem diferença estatisticamente significativa para a EVA, embora a distribuição gráfica desses valores, especialmente quando associada à distribuição da ingestão de medicação



de resgate, nos permita interpretar uma clara tendência de melhor controle analgésico no grupo experimental. Sentimos nitidamente a dificuldade em se estabelecer parâmetros ideais para aferição de controle analgésico, tendo em vista as limitações éticas e consequente obrigatoriedade da medicação de resgate que passa a ser, então, o parâmetro mais confiável, uma vez que a sua utilização aproxima as curvas de dor dos procedimentos experimentais e controles, podendo eventualmente até invertê-las. Pudemos concluir que a administração de ibuprofeno isolado no pré-operatório não tem potência analgésica suficiente para coibir os fenômenos de sensibilização central e hipersensibilidade desencadeados pela exodontia de terceiros molares mas, a associação dele com a dexametasona mostrou-se eficaz nesse sentido, resultando em menor consumo de analgésicos e na avaliação subjetiva de um pós-operatório mais confortável para 76% dos pacientes. A associação de diferentes drogas, com mecanismos de ação diferentes e que atuem em nichos distintos na via aferente dolorosa, denominadas intervenções multimodais, parece ser o melhor caminho para se alcançar uma intervenção suficientemente potente para inibir ou controlar os mecanismos neurais que levam à hipersensibilidade pós-operatória sem aumento da toxicidade e efeitos colaterais.

Palavras-chave: Analgesia. Dor. Dor Pós-operatória. Pré-medicação.

## ABSTRACT

Bauer HC. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen associated or not with dexamethasone in the third molar surgery [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

Our literature search found that there were a considerable number of experimental clinical studies pertaining to the use of pre-emptive measures, in order to eliminate or minimize the development of central hypersensitivity resulting from surgical trauma, allowing as a consequence, an optimal post surgery analgesic control. However we found that the results are contradictory and do not appears favourable to the use of pre-emptive interventions. Therefore, we designed this clinical trial in order to test whether preoperative administration of ibuprofen alone or in combination with dexamethasone was advantageous in controlling pain after the extraction of third molars, when compared with the absence of preoperative analgesic intervention. To test this hypothesis we selected 42 patients with symmetrical inclusions of third molars. These patients were divided randomly into two groups, where group 1 received ibuprofen and group 2 received a combination of ibuprofen an dexamethasone. All patients underwent two surgical procedures, right and left, and for the intervention on one randomly defined side active medication was administered while, on de other side a placebo was given. Thus all patients acted as their control. The other medications for postoperative analgesia, including the association of paracetamol and codeine, delivered as rescue, and the antibiotic were identical for all patients. The variables analyzed were the visual analogue scale (VAS) and the total number of rescue analgesic consumed, with respective times of intake during the first 72 hours postoperatively. We found no statistically significant difference for any of the variables in group 1. In group 2, we found a statistical difference of  $p < 5\%$  for total consumption of rescue analgesics, and no statistically significant difference for the VAS, although the graphical distribution these values, especially when associated with the distribution of intake of rescue medication suggests a tendency for better analgesic control in the experimental group. It is clearly difficult to establish optimal parameters for measurement of analgesic control, in view of ethical constrains and the consequent requirement of rescue medication, which then becomes the more

reliable parameter, since its use may reverse the pain curves of the experimental procedures and controls. We conclude that the administration of ibuprofen alone has insufficient analgesic power to inhibit the establishment of central sensitization and consequent hypersensitivity triggered by the extraction of third molars while its association with dexamethasone was effective, resulting in lower analgesic consumption and a more comfortable post surgery subjective evaluation in 76% of the patients. However, the combination of different drugs with different mechanisms of action, which act in different territories of the pain pathway, known as multimodal interventions, seems to be the best way to achieve a sufficiently powerful intervention to minimize or inhibit the neural mechanisms underlying postoperative hypersensitivity without increased toxicity and side effects.

Keywords: Analgesia Pain. Pain. Postoperative. Premedication.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Média aritmética e desvio padrão dos dados demográficos.....	51
Tabela 5.2 - Valores da média aritmética e desvio padrão para os tempos de duração dos atos cirúrgicos para cada um dos tempos cirúrgicos de cada grupo da pesquisa.....	53
Tabela 5.3 - Valores da média aritmética e desvio padrão da quantidade de tubetes anestésicos locais para cada um dos tempos cirúrgicos de cada grupo da pesquisa.....	53

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 4.1 - Radiografia panorâmica mostrando disposição anatômica semelhante bilateral segundo a classificação II posição b (Pell; Gregory, 1933)..... 45
- Quadro 4.1 – Classificação de Pell e Gregory (1933) ..... 46
- Figura 4.2 - Frascos com as respectivas cápsulas contendo os diferentes medicamentos testados na pesquisa ..... 48
- Figura 5.1 - Esquema gráfico mostrando a distribuição dos pacientes nos grupos... 52
- Gráfico 5.1 - Representação das médias dos postos (valores de U) para intensidade de dor pós-operatória obtidas através da utilização do teste não paramétrico de Mann Whitney em função do tempo (software GMC versão 8.0) para o total de pacientes operados (associação + placebo) ..... 55
- Gráfico 5.2 - Representação das médias dos postos (valores de U) para intensidade de dor pós-operatória obtidas através da utilização do teste não paramétrico de Mann Whitney em função do tempo (software GMC versão 8.0) excluindo-se aqueles cuja variação do tempo cirúrgico extrapolou o limite de corte para o grupo 2 (associação + placebo) 55
- Gráfico 5.3 - Representação das médias dos postos (valores de U) para intensidade de dor pós-operatória obtidas através da utilização do teste não paramétrico de Mann Whitney em função do tempo (software GMC versão 8.0) para o grupo 2 (ibuprofeno + placebo) para o número total de pacientes..... 56
- Gráfico 5.4 - Representação do total de analgésicos ingeridos no período de 72 horas para os dois grupos analisados \* (  $p < 0,05$ ) ..... 57
- Gráfico 5.5 - Representação da quantidade de analgésicos ingeridas em função do tempo e a intensidade de dor pós-operatória em função do tempo para o grupo 2 (associação + placebo) ..... 58

Gráfico 5.6 - Representação da quantidade de analgésicos ingeridas em função do tempo e a intensidade de dor pós-operatória em função do tempo para o grupo 1 (ibuprofeno + placebo) .....	59
Gráfico 5.7 - Representação grafica da satisfação dos pacientes do grupo 1 quanto ao pós-operatório das cirurgias realizadas (ibuprofeno ou placebo) ....	60
Gráfico 5.8 - Representação grafica da satisfação dos pacientes do grupo 2 quanto ao pós-operatório das cirurgias realizadas (ibuprofeno + dexametasona ou placebo).....	60
Gráfico 5.9 - Representação grafica da satisfação do total de pacientes quanto ao pós-operatório das cirurgias realizadas.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	antiinflamatório não esteroideal
AMPA	ácido 2 amino 3 hidroxí 5 metil 4 isoxasol propiônico
ASA	American Society of Anesthesiologists
COX 1	ciclooxigenase 1
COX 2	ciclooxigenase 2
EVA	escala visual analogical
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
FUNDECTO	Fundação para o desenvolvimento técnico e científico da odontologia
G1	grupo 1
G2	grupo 2
NMDA	n-metil d-aspartato
PCA	patient controlled analgesia
PG	prostaglandinas
SNC	sistema nervoso central
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
UTI	unidade terapia intensiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	22
<b>3 PROPOSIÇÃO</b> .....	43
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	44
<b>4.1 Características da Amostra</b> .....	44
<b>4.2 Critérios de Inclusão</b> .....	45
<b>4.3 Critérios de Exclusão</b> .....	46
<b>4.4 Grupos da Pesquisa</b> .....	47
<b>4.5 Fluxograma da Pesquisa</b> .....	49
<b>4.6 Avaliações Clínicas Realizadas Dor</b> .....	50
<b>5 RESULTADOS</b> .....	51
<b>5.1 Dados Demográficos</b> .....	51
<b>5.2 Tempo de Cirurgia e Número Total de Tubetes Anestésicos</b> .....	52
<b>5.3 Intensidade de Dor Pós-Operatória (EAV)</b> .....	54
<b>5.4 Ingestão Total de Analgésicos</b> .....	57
<b>5.5 Avaliação Subjetiva do Paciente Relacionada ao Período Pós-Operatório</b> ..	59
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	61
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	76
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	77
<b>APÊNDICES</b> .....	82
<b>ANEXO</b> .....	86



## 1 INTRODUÇÃO

A indicação de exodontia de terceiros molares tem se tornado cada vez mais frequente na odontologia (Joshi et al., 2004). Segundo Mehrabi et al. (2007) é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados em números absolutos. Associado à demanda crescente, a exigência por um pós-operatório confortável e rápido retorno às atividades cotidianas, tem aumentado a importância do controle do processo inflamatório pós-operatório, especialmente da dor e edema que, associados ao tempo cirúrgico, constituem sem sombra de dúvida, os parâmetros mais importantes na avaliação dos pacientes quanto à competência profissional do cirurgião-dentista, na realização desse procedimento.

Embora seja consensual que a experiência e habilidade do cirurgião interfiram de forma decisiva no pós-operatório (Laskin, 1985; Peterson, 1998), está bem estabelecido que a exodontia de terceiros molares impactados, mesmo quando realizada com técnica cirúrgica apurada, induz a um pós-operatório desconfortável ao paciente, quando não se recorre ao uso de medicamentos para controle da dor e edema (Løkken et al., 1975; Mehrabi et al., 2007).

É importante lembrar que a distribuição da sensibilidade nociceptiva na região da face, e especialmente na cavidade oral, é desproporcionalmente maior do que em qualquer outra região do organismo (Fletcher; Spera, 2002). Esse fato vem explicar a observação clínica freqüente em relação à intensidade do sofrimento relatado pelos pacientes, quando acometidos por processos inflamatórios na cavidade oral, bem como a dificuldade do seu controle medicamentoso.

A utilização das exodontias de terceiros molares como modelo de estudo farmacológico no controle da dor tornou-se muito freqüente não só pela alta sensibilidade nociceptiva local, mas também por serem geralmente indicadas em pacientes jovens, com menor incidência de doenças sistêmicas e uso de medicamentos crônicos. Na maioria dos casos realizam-se dois procedimentos idênticos ou muito semelhantes no mesmo paciente, um de cada lado, de forma que o paciente possa funcionar como seu próprio controle, eliminando as

variações individuais na resposta inflamatória, quando se interpretam os resultados comparativos do estudo (Esen et al., 1999; Buyukkurt et al., 2006; Micó-Llorens et al., 2006).

Gottschalk (2003) salienta que apesar dos avanços na área médica, de uma maneira geral, e da crescente preocupação com os indicadores de qualidade de vida frente aos procedimentos médicos/odontológicos, o controle da dor perioperatória tem sido negligenciada por anestesiistas e cirurgiões. O autor cita que aproximadamente metade dos 23 milhões de procedimentos cirúrgicos, realizados anualmente, sejam inadequadamente tratados em relação ao controle da dor pós-operatória. Esse fato, além do sofrimento imposto ao paciente, certamente implica num aumento dos casos de dor crônica. Para se ter uma ideia, aproximadamente 70% dos pacientes que sofreram amputação de extremidades apresentam dor um ano após a cirurgia. O mesmo acontece com 50% dos pacientes que sofreram toracotomia, cirurgia de mama e do baixo ventre. Esses números, segundo o autor, poderiam ser evitados ou drasticamente diminuídos através de adequado protocolo medicamentoso.

O artigo de revisão de Mehrabi et al. (2007), considera três possibilidades para o controle da dor pós-operatória em cirurgia de terceiros molares. Os opióides, de ação central, e as drogas anti-inflamatórias, de ação periférica, que são divididas em dois grandes grupos: os anti-inflamatórios esteroidais ou corticosteróides — assim denominados por serem drogas análogas aos hormônios produzidos endogenamente pelas glândulas adrenais — e os anti-inflamatórios não esteroidais, que compreendem um grupo de drogas bastante heterogêneo, cuja ação se concentra fundamentalmente na inibição das cicloxigenases. Em síntese, ambas as classes de anti-inflamatórios atuam na inibição da mesma cadeia de reações que degrada os fosfolípedes da membrana celular, lesada pelo trauma cirúrgico, levando a produção dos mais importantes mediadores pró-inflamatórios. Hargreaves et al. (1994) ao compararem o nível desses mediadores após o uso de anti-inflamatórios esteroidais, não esteroidais e placebo, comprovaram que ambos anti-inflamatórios reduzem os níveis de Prostaglandina E<sub>2</sub>, sendo efetivos para o controle da dor pós-operatória.

Apesar das inúmeras semelhanças de ação farmacológica, efeitos colaterais e aplicabilidade clínica que agrupam os fármacos esteroidais e não esteroidais na mesma família dos anti-inflamatórios, o conhecimento de suas distintas peculiaridades é imprescindível para o correto emprego clínico desses medicamentos (Bamgbose et al., 2006). A primeira publicação citando o uso de corticosteróides para controle do processo inflamatório em cirurgia oral foi feito por Spies et al. em 1952. Desde então, uma série de trabalhos vem sendo publicados, avaliando a eficácia de novas drogas, vias de administração e posologia ideal, para garantir um pós-operatório confortável com um mínimo de efeitos colaterais.

Parece não haver dúvidas quanto à eficácia dos corticóides na redução do edema e trismo pós-operatórios, melhorando o conforto e os níveis de satisfação dos pacientes, embora ainda seja controverso o seu papel no controle analgésico (Graziani et al., 2006).

Em relação à segurança no uso de corticóides, alguns de seus potenciais efeitos colaterais têm sido amplamente discutidos. O desequilíbrio hidro-eletrolítico e suas conseqüências clínicas, decorrentes da atividade mineralocorticóide, deixaram de ser uma preocupação a partir do desenvolvimento de drogas como a prednisolona e a dexametasona, cuja ação minerlocorticóide é desprezível para pacientes hígidos (Alexander; Thronson, 2000; Micó-Llorens et al., 2006; Grossi et al., 2007).

Também não há evidências científicas de que a supressão adrenal por interferência no eixo hipotálamo-hipofisário, bem como o risco de infecções por imunossupressão, possam ser induzidas pelo uso restrito de corticóides por período de até 3 dias, considerado mais que suficiente quando empregado para controle da inflamação pós-operatória (Skjelbred; Løkken, 1992; Esen et al., 1999; Alexander; Thronson, 2000; Moore et al., 2005; Mehrabi et al., 2007).

Em relação à dose terapêutica ideal, Ustün et al. (2003) não encontraram diferenças na utilização de 1,5 e 3,0 mg/Kg de metilprednisolona na remoção de terceiros molares. Apesar das controvérsias na literatura, o que se pode afirmar é que a produção endógena de hidrocortisona é de aproximadamente 15 a 30 mg/dia e, em condições de stress, pode aumentar em até dez vezes esse valor (Esen et al., 1999). Para que se alcance o efeito terapêutico desejado, a dose

deve ser superior à produção endógena. Também parece haver consenso que o tempo de administração é mais crítico do que a dose, no tocante a efeitos indesejáveis.

Os anti-inflamatórios não esteroidais, por sua vez, inibem a produção de prostaglandinas, principais responsáveis pela sensibilização primária e têm como principal efeito terapêutico a analgesia.. Esse efeito terapêutico é alcançado através da inibição das enzimas cicloxigenases 1 e 2 (COX 1 e 2), responsáveis pela produção de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Parece não haver dúvidas sobre a diferenciação das ações dessas duas cicloxigenases, sendo que a COX 1 atua nos tecidos normais, regulando alguns mecanismos celulares dentre os quais a proteção da mucosa gástrica, o controle do fluxo sanguíneo renal e a modulação da agregação plaquetária. A COX 2, por sua vez, induzida por processos patológicos, é responsável pela produção dos principais prostanóides pró-inflamatórios que são responsáveis, entre outras ações, pela dor aguda pós-operatória. Esse entendimento levou ao desenvolvimento de anti-inflamatórios COX 2 seletivos, na esperança de se obter o efeito terapêutico desejado sem os efeitos colaterais gastrointestinais, renais e hematológicos, clássicos dos anti-inflamatórios não esteroidais. Apesar de uma redução aparente de 50%, essas drogas não se mostraram livres de efeitos colaterais (Mehrabi et al., 2007).

Ainda em relação às drogas COX 2 seletivas, estudos recentes têm demonstrado uma incidência crescente de complicações trombóticas induzidas pelo seu uso, culminando inclusive com a retirada do mercado de alguns desses medicamentos e limitando o uso dos demais Nussmeier et al. (2005).

O ibuprofeno é o anti-inflamatório mais estudado no controle da dor pós-operatória decorrente de exodontia de terceiros molares, segundo Savage e Henry (2004). Em sua revisão, conclui que, apesar das variações de metodologia, os trabalhos comprovam a redução da dor pós-operatória do ibuprofeno, quando administrado pré operatoricamente. Para Schultze-Mosgau et al. (1995), o ibuprofeno apresenta eficácia comprovada e superioridade no controle analgésico quando comparado ao paracetamol, ácido acetilsalicílico e até a codeína.

Desde o início do século XX, o conceito de analgesia preemptiva, ou seja, a administração de drogas antes do trauma cirúrgico para coibir a produção de substâncias algógenas e/ou diminuíam o fluxo de informações nociceptivas da periferia para o sistema nervoso central, vem sendo estudado como um tratamento capaz de somar seus efeitos periféricos e centrais, no sentido de proporcionar aos pacientes um pós-operatório mais confortável.

Segundo Grape e Tramer (2007), a analgesia preemptiva tem três objetivos: diminuir a dor aguda provocada pelo trauma cirúrgico, tanto no intra-operatório quanto no pós-operatório; prevenir o estabelecimento de mecanismos de plasticidade neural do sistema nervoso central responsáveis pelo surgimento da dor referida e dor crônica (“memória da dor”); e inibir a dor persistente no pós-operatório e o desenvolvimento de dor crônica.

Assim sendo, conceitos como sensibilização periférica e sensibilização central, desencadeadas por estímulo nociceptivo periférico, parecem amplamente aceitos. Segundo Kelly et al. (2001), esse conjunto de alterações, genericamente descritos por plasticidade neural, levam à hipersensibilidade pós-operatória que se manifesta pela reação exacerbada aos estímulos nociceptivos, conhecida como hiperalgesia. Em outras palavras, o estado de hiperalgesia faz com que o paciente perceba estímulos nociceptivos com maior intensidade e duração.

A hiperalgesia pode ser primária, quando se refere ao local do trauma, e deve-se fundamentalmente aos fenômenos de sensibilização periférica, desencadeada por mediadores inflamatórios na periferia. Ou secundária, nos tecidos sãos, nas imediações da área traumatizada, decorrente de alterações nos neurônios do corno dorsal no SNC, denominadas de sensibilização central.

Além da hiperalgesia, a hipersensibilidade pós-operatória vem acompanhada de diminuição do limiar de dor, conhecida como alodinia, quando estímulos não nociceptivos, que em condições de normalidade não produzem dor, passam a fazê-lo.

Diante desses conceitos, e da possibilidade de um melhor controle pós-operatório da dor através da intervenção preemptiva, fortemente evidenciada em estudos básicos com animais, diversos ensaios clínicos passaram a ser realizados. Segundo Kissin (2002), naquele ano, aproximadamente 100 estudos

randomizados e duplo-cegos, comparando diferentes tratamentos pré e pós-operatórios para demonstração de analgesia preemptiva, haviam sido publicados, embora boa parte deles não mostrasse diferença entre os tratamentos.

A falta de evidências contundentes nos ensaios clínicos que testaram a analgesia preemptiva e principalmente a relevância clínica dos seus resultados entra em choque com os resultados de pesquisas laboratoriais e observações clínicas como, por exemplo, a resposta exagerada à vacinação em pacientes circuncidados, quando comparados aos não circuncidados, mostrando que há possibilidade de sensibilização a estímulos nociceptivos desde o nascimento (Taddio et al., 1995; Joshi et al., 2004) ressaltam que a controvérsia acerca da preemptividade ocorre pela falta de consistência nos ensaios clínicos, que não conseguiram ainda o mesmo grau de comprovação que os trabalhos básicos (Katz 2000).

Gottschalk (2003) considera que parte do fracasso dos estudos clínicos que tentam demonstrar a preemptividade esteja relacionado à falta de agressividade e ao curto período de cobertura analgésica, uma vez que a dor não está vinculada apenas ao período de reparação tecidual inicial. O autor conclui que intervenções modestas e restritas a um curto período do perioperatório não surtirão os resultados desejados, mas que isso de forma alguma configura a inexistência ou irrelevância da preemptividade.

Quanto à agressividade ou, melhor dizendo, efetividade da intervenção analgésica, o recente conceito de analgesia multimodal parece amplamente aceito entre clínicos e pesquisadores. Os opióides ainda são as principais drogas para controle da dor aguda e de grande intensidade pela sua potência e eficiência analgésicas. Além de atuarem diretamente nas vias neurais nociceptivas no sistema nervoso central, influenciam os aspectos emocionais da dor como medo e ansiedade, aumentando o limiar de dor, e tornando mais tolerável o convívio com ela. O contraponto dessa efetividade são seus efeitos colaterais que incluem náusea, vômitos, obstipação, sedação, depressão respiratória e dependência/tolerância. No intuito de limitar os efeitos adversos relacionados ao uso de opióides, tem-se obtido bons resultados na associação chamada de multimodal com diferentes classes de analgésicos/anti-inflamatórios,

preferencialmente os que atuem por diferentes mecanismos, bloqueio/infiltração de anestésicos locais,  $\alpha_2$  agonistas como a clonidina, antagonistas para receptores NMDA como a ketamina, entre outras, resultando num efeito sinérgico ou aditivo e com menos efeitos colaterais do que na administração individual de cada droga (Myles; Power, 2007; Buvanendran; Kroin, 2009).

Apesar da relevância clínica que o controle da dor pós-operatória possa apresentar e dos inúmeros trabalhos encontrados na literatura testando a eficácia de diferentes drogas, vias de administração e posologias (Alexander; Thronson, 2000; Mehrabi et al., 2007), após ampla revisão sobre o assunto, lamentam a grande variação dos parâmetros e métodos utilizados em cada trabalho. A falta de trabalhos bem delineados, com metodologia baseada em evidências, que possam ser agrupados e comparados entre si com o objetivo de se estabelecer protocolos confiáveis para utilização dos anti-inflamatórios acaba tornando-se um desafio inatingível, segundo os autores.

Diante dessa dificuldade, e da relevância clínica do assunto, que representa qualidade de vida para um número crescente de pacientes, propusemo-nos a avaliar clinicamente a eficácia de duas posologias distintas do ibuprofeno e de sua associação com a dexametasona, no controle da inflamação e, mais especificamente, da dor pós-operatória na exodontia de terceiros molares, buscando evidências da analgesia preemptiva e multimodal na administração das drogas anti-inflamatórias.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A idéia de prevenção da dor foi inicialmente proposta por Crile e Lower em 1914, mas o primeiro autor a desvendar e subsidiar o conceito de analgesia preemptiva através de pesquisas experimentais, demonstrando evidências da plasticidade neural e da sua correlação com a hipersensibilidade pós-traumática foi Woolf em 1983, seguido por Wall, em 1988. Suas observações sugerem que as intervenções analgésicas seriam mais efetivas se cobrissem o período de estimulação nociceptiva do trauma cirúrgico.

Uma série de trabalhos experimentais baseados em modelos animais de dor inflamatória, principalmente utilizando a morfina e anestésicos locais deixam evidente a importância do início da intervenção analgésica para o efetivo controle da dor pós-operatória. A introdução do conceito de analgesia preemptiva na prática clínica parece ter ocorrido a partir da publicação do editorial na revista *Pain*, em 1988, assinado por Patrick Wall, onde o autor postulava que a ocupação dos receptores opióides do corno dorsal antes da chegada dos estímulos nociceptivos periféricos reduziriam ou até eliminariam a transmissão desses estímulos pela via aferente dolorosa, resultando em uma dramática redução da dor pós-operatória. A partir desse editorial, inicia-se uma longa busca, que de certa forma se estende até os dias de hoje, por evidências desse fenômeno em humanos.

A discrepância entre os resultados de pesquisas básicas em modelos animais e os vários ensaios clínicos realizados principalmente na década 90 ficam evidentes, a partir das revisões sistemáticas que começam a surgir a partir de 2000.

Kelly e Ahmad publicaram, em 2001, uma revisão em duas partes, sendo a segunda particularmente elucidativa em relação aos aspectos clínicos da intervenção preemptiva. Nesse artigo, os autores revisam trabalhos que buscam avaliar isoladamente a eficácia de três tipos de intervenções analgésicas preemptivas: anestesia regional, num total de 15 artigos; opióides administrados por via parenteral num total de 5 artigos e; 4 artigos que utilizaram AINES.



Como estratégia de busca e interpretação dos resultados dos artigos revisados, os autores salientam a importância da questão conceitual sobre analgesia preemptiva que deve preencher dois requisitos básicos: 1) tratamento antinociceptivo iniciado antes da cirurgia e 2) tratamento antinociceptivo que previna a sensibilização central. Diante dessa importante questão conceitual, dois parâmetros clínicos importantes se estabelecem para se fazer uma análise crítica dos resultados apresentados nos ensaios clínicos. O primeiro é a potência ou efetividade do bloqueio nociceptivo que deve ser proporcional ao trauma cirúrgico, para que efetivamente poupe o SNC e previna sua sensibilização. O segundo é a duração da intervenção que deve cobrir todo o período de reparação tecidual da ferida cirúrgica, uma vez que o processo inflamatório periférico e a consequente sensibilização periférica, tanto quanto o próprio trauma cirúrgico, também induzem à sensibilização central.

Como critérios importantes na elaboração de uma eficiente estratégia analgésica os autores consideram alguns procedimentos: 1) o tipo de cirurgia em relação ao local, a intensidade e duração do estímulo nociceptivo, 2) as características do paciente, como sua personalidade e limiar de dor pré-operatório, a patologia que indica o procedimento cirúrgico, as doenças coexistentes, planejamento pós-operatório em relação à alta hospitalar, necessidade de UTI, manutenção de intubação e sedação, 3) opções farmacológicas, considerando limitações às drogas em função do estado geral de saúde do paciente, protocolos institucionais, vias de administração e individualização das doses de acordo com o procedimento e necessidades individuais e 4) por fim, o controle periódico e eventualmente adequação da eficácia analgésica para cada paciente e cada fase do pós-operatório.

Esses autores concluem que a correta administração dos diferentes agentes analgésicos em relação ao tempo, duração e dose, atuando nos diferentes estágios da via aferente dolorosa — transdução, transmissão, modulação espinal e percepção — podem prevenir a sensibilização periférica e central, sem alterar a resposta fisiológica à dor, melhorando significativamente o desconforto e morbidade pós-operatórios.

Gottschalk e Smith, em 2001, fazem uma revisão conceitual sobre o tratamento da dor aguda, enfocando os fenômenos de sensibilização periférica e central bem como seus desdobramentos clínicos de hiperalgesia, alodinia e dor crônica. Enfatizam a necessidade de um maior envolvimento de cirurgiões e anestesiologistas no entendimento e manejo da dor pós-operatória, que segundo os autores é inadequadamente tratada em cerca de metade dos procedimentos cirúrgicos.

Para um adequado entendimento das intervenções analgésicas mais complexas e efetivas, os autores fazem uma breve revisão sobre a via aferente dolorosa e as possíveis intervenções analgésicas em cada ponto da via, com especial atenção para os componentes do sistema nervoso central, que desempenham papel chave na plasticidade neural, fenômeno mais conhecido nos neurônios de segunda ordem, localizados no corno dorsal do trato espinal, que através do trato espinotalâmico enviam a informação nociceptiva da periferia para instâncias superiores do sistema nervoso central como o tálamo e o córtex cerebral, gerando atividade somatotópica no córtex sensorial e também no sistema límbico relacionado ao componente afetivo da dor.

Os neurônios do corno dorsal podem ter sua atividade modulada tanto pelo “*input*” nociceptivo periférico, fenômeno genericamente descrito como sensibilização central, quanto por vias eferentes moduladoras, originárias de instâncias supraespinais, que podem explicar fisiologicamente a experiência dolorosa exacerbada em pacientes deprimidos e ansiosos. Se as pesquisas básicas desvendaram parcialmente os eventos biomoleculares de como os neurônios do corno dorsal se tornam sensibilizados, pouco ou nada se sabe sobre a possibilidade desses eventos em instâncias supraespinais. A comparação do comportamento relacionado à dor em crianças circuncisadas, quando de vacinação subsequente, é nitidamente diferente às não circuncisadas ou às circuncisadas sob efeito de anestésicos locais. Essa observação poderia sugerir sensibilização em centros supraespinais, não somatotópicos, mas relacionados à efetividade da experiência dolorosa.

Se por um lado os experimentos com animais não deixam dúvidas quanto à efetividade da intervenção preemptiva, muita controvérsia surge nos trabalhos

clínicos. Segundo os autores, na avaliação dos ensaios clínicos que buscam evidências sobre a preemptividade, o momento da intervenção analgésica é apenas um detalhe. É preciso avaliar se o tipo de intervenção é capaz de prevenir a sensibilização central e se outros aspectos relativos à experiência dolorosa peri-operatória podem ser suficientemente intensos e duradouros a ponto de mascarar qualquer benefício intra-operatório da intervenção preemptiva. Os modelos animais que estimularam esses ensaios clínicos geralmente provocam estímulos nociceptivos de intensidade, duração e extensão somatotópica muito menores que as cirurgias reais, mesmo as de menor porte, de forma que não há surpresa para os autores na falta de evidências constatadas em intervenções analgésicas modestas e por um curto período do peri-operatório.

O controle da dor pós-operatória em cirurgia dento-alveolar é um dos modelos mais estudados em farmacologia e em estudos de dor segundo Fletcher e Spera (2002). Isso se deve, entre outros fatores, à desproporcional inervação sensitiva da região da cabeça e, em especial da cavidade oral, quando comparadas a outras regiões do corpo, o que torna tais procedimentos um teste exigente para protocolos medicamentosos de analgesia. Embora o trabalho se concentre na descrição do mecanismo de ação, efeitos colaterais e posologia das principais drogas utilizadas, com especial atenção para os opióides e AINES, os autores descrevem e frisam a importância do conhecimento básico acerca da fisiopatologia da dor aguda e seus mecanismos de modulação para que se consiga entender e adequar a farmacoterapia das intervenções analgésicas, otimizando seus resultados e eficiência.

Após uma rápida descrição da arquitetura da via aferente dolorosa, os autores se concentram nos fenômenos de sensibilização: periférica, desencadeados pelos diferentes “mediadores da dor” como substância P, glutamato e metabólitos do ácido aracdônico, palco de ação dos principais analgésicos de ação periférica e central, evidenciada em modelos animais quando a ativação, desencadeada pelo próprio *input* nociceptivo, de neuropeptídeos e aminoácidos excitativos como a calcitonina, colecistoquinina e NMDA, modulam a transmissão nervosa nos neurônios do corno dorsal do trato espinal, intensificando a experimentação dolorosa. Além da modulação no trato espinal, os autores

mencionam fenômenos de modulação supra espinal, no tálamo e córtex cerebral, onde monoaminas como a serotonina, a norepinefrina e as encefalinas parecem ter um efeito regulatório importante na aferência dolorosa. O conhecimento desses mecanismos de regulação, dos mediadores e receptores envolvidos, abrem excelentes nichos para intervenções analgésicas.

O controle efetivo da dor pós-operatória em procedimentos dento alveolares permitindo retorno precoce às atividades diárias, com um mínimo de sofrimento tem sido exigido cada vez mais atenção. Nesse sentido, tem-se utilizado intervenções preemptivas, iniciadas antes do trauma cirúrgico, multimodais com a combinação de diferentes estratégias analgésicas que englobam, entre outras, o uso de bloqueio com anestésicos de longa duração, corticóides, AINES e óxido nitroso, bem como as intervenções preventivas nas quais a administração de analgésicos no pós-operatório é feita independente da manifestação dolorosa se instalar e por um período superior ao esperado para manifestações álgicas. Cada uma dessas modalidades tem, segundo os autores, demonstrado uma diminuição na intensidade de dor pós-operatória e diminuição no consumo total de analgésicos, presumivelmente pelo bloqueio dos fenômenos de sensibilização.

Katz e McCartney, em 2002, publicam uma revisão cujo principal objetivo é elucidar a controvérsia sobre o real benefício das intervenções preemptivas. O primeiro passo nesse sentido é considerar que o conceito da intervenção preemptiva evoluiu a partir das próprias contradições observadas nos ensaios clínicos, dos novos desenvolvimentos em pesquisas básicas e do raciocínio crítico.

A ideia inicial de que a incisão na pele seria a única ou a principal causa no desenvolvimento dos fenômenos de sensibilização central foi ampliada, passando a ser considerados outros estímulos nociceptivos intra-operatórios, provenientes da lesão muscular, óssea e inclusive nervosa, além do importante estímulo inflamatório pós-operatório, e por que não, até de estímulos pré-operatórios relacionados a doenças ou processos patológicos na região a ser operada como igualmente importantes desencadeadores de sensibilização central e dor aguda pós-operatória. A importância relativa de cada um desses fatores, no desenvolvimento de dor pós-operatória, dependeria muito da natureza do

procedimento cirúrgico, ou seja, extensão e natureza dos tecidos lesados, duração do procedimento, tipo de anestesia e das intervenções analgésicas associadas, considerando-se o momento e a pluralidade dessas intervenções.

Partindo desse novo princípio, os autores consideram que intervenções analgésicas em qualquer ponto — pré, intra ou pós-operatório — tem o potencial de prevenir ou modular os fenômenos de sensibilização central e dor aguda pós-operatória, estabelecendo então o conceito de analgesia preventiva. Salientam, no entanto, que a mensuração dos benefícios preventivos ou preemptivos só tem validade quando comparados a um grupo controle sem intervenção analgésica (placebo) e num momento em que não há mais ação farmacológica direta da droga utilizada.

Feitas essas ressalvas conceituais, os autores analisam um total de 27 ensaios clínicos publicados entre 2001 e 2002 e encontram evidências positivas em 60% deles, seja pela diminuição no consumo de analgésicos, seja pela diminuição nas notas de escala de dor ou ambos. Esse percentual estaria subestimado por dois fatores. Primeiro, porque em alguns trabalhos nos quais houve diminuição no consumo de analgésicos com possível efeito positivo para prevenção, não foi possível determinar, pelos dados apresentados no trabalho, se a redução ocorreu antes ou após a eliminação do efeito farmacológico da droga utilizada para a intervenção preventiva e, portanto não foram considerados como positivos. Segundo, porque em 50% dos trabalhos que apresentaram resultados negativos para prevenção, demonstraram, mesmo durante a fase em que havia ação farmacológica direta da droga, pouca ou nenhuma eficácia analgésica, sendo, portanto previsível a ineficiência de prevenção da intervenção analgésica.

Os autores rebatem os resultados negativos de intervenções preemptivas, obtidos em estudos com desenhos simples de comparação pré versus pós, alegando que as intervenções pós incisionais ou pós-operatórias é que são eficazes e não as pré-operatórias ineficazes.

Uma das mais citadas revisões na literatura atual foi publicada em 2002, por Møiniche et al., onde os autores buscaram na literatura, entre os anos de 1983 a 2000, ensaios clínicos controlados e randomizados que comparassem a mesma estratégia de analgesia, variando apenas o momento dessa intervenção

analgésica, ou seja, pré versus pós trauma cirúrgico. Selecionaram um total de 80 artigos que computavam 3.761 pacientes, sendo que 1.964 deles receberam intervenções preemptivas. O parâmetro de comparação foi a nota de dor em escala visual analógica nas primeiras 24 horas de pós-operatório e as intervenções analgésicas compreenderam o uso sistêmico de anti-inflamatórios não esteroidais, dose única ou contínua de analgesia epidural, uso sistêmico de antagonistas para receptores NMDA, uso sistêmico de opióides e infiltração local de anestésicos. Os autores concluem que não foi possível detectar diferença significativa entre os grupos e que, portanto, não há evidências de superioridade no controle da dor pós-operatória ao se iniciar a intervenção analgésica pré operatoricamente, e sugerem que investigações futuras devem redirecionar seu foco do momento da intervenção analgésica — analgesia preemptiva — para a analgesia preventiva através de estratégias multimodais agressivas e prolongadas, que possam efetivamente bloquear ou limitar os fenômenos de sensibilização central e trazer benefícios clínicos relevantes na prevenção da dor patológica.

Essa revisão foi atualizada em 2004 por Dahl e Møiniche (2004), com a inclusão de 30 novos ensaios clínicos publicados no período de 2001 a 2004, dos quais 13 evidenciaram diferença favorável a preemptividade contra 17 que não mostraram diferença significativa. O tipo de intervenção que mais teve resultados positivos foi o uso sistêmico de AINES, em que seis dos oito trabalhos selecionados apresentaram resultados positivos para a intervenção preemptiva. Em relação à dor crônica, apenas um ensaio clínico realizou o acompanhamento em longo prazo constatando redução significativa da dor aos seis meses de pós-operatório. O mesmo resultado é encontrado para dor fantasma, nos casos de amputação, sendo o número de trabalhos, no entanto, insuficiente para conclusões consistentes. A conclusão final dos autores vai de encontro ao resultado da revisão anterior, a despeito dos resultados positivos com AINES, definindo como pobres os benefícios clínicos da intervenção preemptiva.

Apesar de manterem-se firmes em sua conclusão sobre a falta de evidências de benefícios para as intervenções analgésicas preemptivas, Dahl e Møiniche (2004) deixam claro nas suas conclusões que, de um total de 110

ensaios clínicos revisados, 37 demonstraram algum tipo de benefício no controle da dor pós-operatória, especialmente os estudos mais recentes com AINES. Também consideram que, se os benefícios da intervenção preemptiva são questionáveis ou insignificantes do ponto de vista clínico, seus prejuízos também o são, não tendo sido identificados aumento de ocorrências indesejáveis ou efeitos colaterais quando comparados aos grupos de intervenção pós-operatória. Dessa forma recomendam uma efetiva analgesia intra-operatória no sentido de bloquear a resposta do paciente ao stress cirúrgico.

Ochroch et al. em 2003, publicam um artigo onde buscam avaliar o papel dos AINES na analgesia preemptiva através da revisão de ensaios clínicos. Antes da apresentação dos seus resultados, fazem uma síntese sobre os conceitos de dor, dos fenômenos de sensibilização e da intervenção preemptiva, chamando atenção para o fato de que cada ponto ao longo da via aferente dolorosa, desde o nociceptor periférico até a percepção no córtex cerebral, oferece uma oportunidade para diminuição ou exacerbação da experiência dolorosa, que só ocorre de fato quando áreas específicas do sistema límbico são concomitantemente ativadas.

Quanto ao fenômeno de sensibilização, revisam os principais mediadores envolvidos no processo, a começar pela substância P, liberada diretamente pelas fibras A $\delta$  e C lesadas, responsáveis pela transmissão do estímulo nociceptivo. A substância P promove vasodilatação e edema de forma direta e, indiretamente através da indução da degranulação de mastócitos. Também ativa a enzima fosfolipase A<sub>2</sub> que catalisa a produção de ácido aracdônico, a partir das células lesadas, dando início a uma das principais cascatas do processo inflamatório que através das COX e outras enzimas produz prostaglandinas e leucotrienos. A bradicinina também é liberada em resposta à lesão tecidual e, juntamente com as prostaglandinas, desencadeiam alodinia e hiperalgesia podendo, inclusive, dar início à formação de potenciais de ação na via aferente dolorosa sem estímulos externos. Também mencionam a serotonina, liberada por mastócitos e plaquetas, que ativam neurônios sensitivos e potencializam os efeitos das prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina e histamina, além de atuar como um “link” entre os componentes centrais e periféricos, quando ganham a corrente circulatória.

Esse quadro instalado, de sensibilização periférica, bombardeia o sistema nervoso central, dando início ao fenômeno de sensibilização também nos neurônios centrais do trato espinal, que se tornam cada vez mais hiper reativos aos estímulos nociceptivos periféricos, além de expandirem suas áreas de recepção, podendo até alcançarem os mesmos dermatômos do lado contra lateral. A concomitância dos fenômenos de sensibilização periférica e central, intensificam o quadro de alodinia e hiperalgesia e, conseqüentemente, a experiência dolorosa.

Assim como na periferia, um complexo conjunto de mediadores está envolvido na manutenção da sensibilização central. A substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina são liberados no corno dorsal em resposta ao estímulo nociceptivo e induzem à liberação de aminoácidos excitatórios, como o aspartato e o glutamato, que por sua vez agem em receptores NMDA e AMPA. A ativação desses receptores aumenta a duração e intensidade da aferência central dos estímulos nociceptivos para o cérebro.

Quanto ao papel dos AINES na modulação da aferência nociceptiva, está bem estabelecida a sua importância na inibição das enzimas COX<sub>1</sub> e COX<sub>2</sub>, diminuindo a produção das prostaglandinas. Essa ação, segundo os autores, se faz importante tanto na periferia quanto no SNC, lembrando que na periferia, durante as primeiras horas pós trauma, a liberação de PG se faz às custas da COX<sub>1</sub>, constitucionalmente presente nos tecidos, levando entre 2 a 8 horas para que a síntese de COX<sub>2</sub> atinja seu potencial máximo. Já no SNC, é a COX<sub>2</sub> que se apresenta constitucionalmente em condições fisiológicas. Além dessas diferenças constitucionais, a capacidade de inibição da produção de PG central depende da capacidade do AINES em chegar lá que, por sua vez, depende de vários fatores como sua concentração plasmática, taxa de ligação protéica, propriedades físico-químicas, fluxo sanguíneo cerebral e permeabilidade da barreira hematoencefálica.

Dessa forma, os AINES não seletivos devem ter um impacto mais imediato sobre o controle da dor, e tanto os não seletivos como os COX<sub>2</sub> seletivos têm o potencial de inibir os fenômenos de hiperalgesia mediados pelo SNC, potencial inexistente em inibidores exclusivos da COX<sub>1</sub>.



Para explicar a controvérsia sobre a eficácia das intervenções preemptivas, os autores mencionam as deficiências nos desenhos dos estudos clínicos onde nem sempre o tempo e posologia da intervenção analgésica garantem as concentrações da droga nos sítios necessários, pelo tempo necessário. Muitos estudos, por questões eticamente justificáveis, acabam administrando analgésicos para o grupo controle, mascarando os resultados do grupo experimental; o número limitado de pacientes e múltiplas comparações que reduzem o poder de detecção da intervenção preemptiva; a variação na intensidade do estímulo nociceptivo nos diversos trabalhos, de acordo com o procedimento cirúrgico e, por fim, a dificuldade de mensuração da dor, bem como sua subjetividade e individualidade que nunca são avaliadas nos sujeitos das pesquisas.

Os autores concluem, após a revisão de 29 ensaios clínicos selecionados, que em apenas 10 (34%) foi possível detectar um efeito preemptivo e, mesmo assim, de pequena relevância clínica. Esse resultado, além de ser influenciado pelos desvios metodológicos mencionados, exprime segundo os autores, a dificuldade de se bloquear o fenômeno da sensibilização através de uma única modalidade de intervenção e defendem a intervenção multimodal em que os AINES assumiriam um papel importante na associação com anestésicos locais — opióides e outros analgésicos — para um efetivo bloqueio dos fenômenos de sensibilização e controle da dor.

McCartney et al., em 2004, publicam uma revisão sistemática que analisa 40 ensaios clínicos que buscaram evidências para a analgesia preventiva na utilização perioperatória de antagonistas de receptores NMDA. Os critérios utilizados para avaliação foram a redução nas notas de dor e o consumo de analgésicos num tempo estipulado em cinco vezes a meia vida da droga testada. Dos artigos que preencheram os critérios de inclusão, 24 utilizaram ketamina, 12 dextrometorfan e 4 magnésio, sendo que para as duas primeiras drogas, a maioria dos trabalhos, 67% e 58% respectivamente, mostraram evidências do benefício da intervenção preventiva. O mesmo não foi observado para o magnésio.

A principal consideração do trabalho diz respeito ao conceito de intervenção preemptiva. Segundo os autores, quando da sua introdução na literatura de dor e anestesia, acreditava-se que era a incisão cirúrgica, ou o trauma na pele que

fundamentalmente estimulava a sensibilização central. Hoje, sabe-se que estímulos nociceptivos pré-operatórios, relacionados ao próprio quadro clínico do doente, bem como outros estímulos intra operatórios, além da incisão, e de todo o quadro inflamatório pós-operatório que se segue à cirurgia são igualmente capazes de promover sensibilização central. Assim sendo, intervenções analgésicas pós-operatórias, assim como as pré ou intra operatórias, também reduzem a sensibilização central e conseqüentemente a dor pós-operatória.

Esse fato, segundo os autores, explica o grande número de trabalhos com resultados negativos na busca por evidências de eficácia das intervenções preemptivas, cujos desenhos se baseiam na comparação da mesma intervenção iniciada, pré ou pós operatoricamente. Esse viés só pode ser eliminado introduzindo-se um grupo controle isento de intervenção analgésica, através de placebo, e comprando-o aos grupos de intervenção pré, pós ou ambos, num momento em que não haja mais ação analgésica direta da droga nesses grupos experimentais. A certeza dessa ausência de ação analgésica direta foi estipulada pelos autores em cinco vezes a meia vida da droga, quando restam menos de 5% da sua concentração plasmática máxima.

Seguindo essa linha de raciocínio, os autores introduzem o termo analgesia preventiva, cujo conceito, mais amplo e de maior relevância clínica, pressupõe a administração de drogas em qualquer momento do peri operatório, presumindo-se que reduzam a sensibilização central e, por conseqüência, a dor e o consumo de analgésicos pós-operatórios, mesmo após a remissão dos seus efeitos analgésicos diretos.

Outra consideração importante dos autores diz respeito à eficácia da intervenção analgésica. A maioria dos trabalhos em que não foi possível detectar um efeito analgésico preventivo, também não se observou ação analgésica direta efetiva, sugerindo que a intervenção tenha sido insuficiente para o trauma cirúrgico em questão, permitindo o desenvolvimento dos fenômenos de sensibilização central. Em relação ao sitio cirúrgico, não foi possível detectar diferenças para as regiões anatômicas envolvidas nos trabalhos selecionados, quanto aos benefícios das intervenções preventivas.

Kaufman et al., em 2005, publicaram uma revisão que busca situar o entendimento biológico atual sobre a plasticidade neural frente aos estímulos nociceptivos e as evidências clínicas de benefícios, na associação das intervenções analgésicas preemptivas e bloqueios anestésicos à anestesia geral. Segundo os autores, os principais benefícios dessa associação seriam aumentar a segurança da anestesia geral, na medida em que o bloqueio da aferência nociceptiva permita uma anestesia geral mais superficial, com utilização de menor quantidade de drogas, resultando em uma recuperação mais rápida e segura. Outro benefício explicitamente relacionado à ação preemptiva ou preventiva, é a redução da experiência dolorosa pós-operatória tornando possível a diminuição da potência e/ou quantidade de drogas analgésicas consumidas e, dessa forma, diminuir seus efeitos colaterais.

Além dos mecanismos de sensibilização periférica e central que levam à hiperalgesia pós-operatória, alodinia e dor aguda, tradicionalmente descritos em outros artigos, os autores chamam a atenção para a existência de circuitos neurais de modulação ao longo da via aferente dolorosa e da possibilidade de intervenções que recrutem esses mecanismos de modulação como mais uma estratégia para o controle da dor.

As evidências de modulação podem ser observadas clínica e laboratorialmente. A observação de ferimentos semelhantes, ocorridos em circunstâncias distintas de stress como, por exemplo, um ferimento de guerra e uma ferida cirúrgica com as mesmas características, mostra que os soldados feridos sob o forte stress de um combate são muito mais tolerantes em relação à dor. Estudos com animais submetidos a estímulos variados de stress como choque elétrico, nado forçado, barulho e restrição física também produzem analgesia, sugerindo que o stress e o medo são potentes estimulantes capazes de ativar os circuitos neurais de modulação da dor. Outras técnicas como a acupuntura, hipnose e o efeito placebo também parecem atuar da mesma forma. Embora os opióides e seus receptores estejam envolvidos na modulação da dor, a impossibilidade de bloquear totalmente essa modulação através de antagonistas para receptores opióides, sugere a existência de vias eferentes moduladoras não opióides.

O modelo de estudo que utiliza a extração de terceiros molares cria um paradigma na avaliação da dor pós-operatória em função da ocorrência, em grande parte dos pacientes, geralmente jovens e saudáveis, de procedimentos idênticos de ambos os lados, permitindo criar controles muito eficientes para testar intervenções analgésicas. Segundo os autores, a maioria dos estudos que trazem evidências positivas nas intervenções preemptivas usam modelos de cirurgia oral, mas isso poderia estar relacionado a algumas diferenças patofuncionais do sistema trigeminal, quando comparados a outros sítios de inervação ou mesmo da origem embriológica distinta, derivada da placa ectodermal, enquanto os demais segmentos de inervação derivam da crista neural.

Para justificar a falta de evidências nas intervenções preemptivas em modelos de cirurgia abdominal e ortopédica, os autores citam as observações de Kissin (1996), que elencam três principais fatores: intervenção analgésica incompleta seja na potência e/ou duração; intervenção preemptiva parcial no grupo controle, por exemplo, pela administração de opióides na indução anestésica; e uso de modelos com estímulo nociceptivo muito fraco.

Ong et al., (2005), numa ampla revisão sistemática com metanálise e utilizando a metodologia proposta pela Cochrane Collaboration, buscam evidências sobre benefícios na intervenção preemptiva. Através da metodologia de busca identificaram 102 ensaios clínicos, dos quais apenas 66 preencheram os critérios de inclusão, comparando intervenções analgésicas idênticas, iniciadas pré versus pós operatoriamente, computando um total de 3.261 pacientes, com cinco diferentes tipos de abordagens: analgesia epidural; infiltração anestésica no local da cirurgia; uso sistêmico de antagonistas para receptores NMDA; uso sistêmico de anti-inflamatórios não esteroidais; e uso sistêmico de opióides. Encontraram, como resultados, evidência estatística de benefícios na intervenção preemptiva nas modalidades de analgesia epidural, infiltração anestésica e uso de anti-inflamatórios não esteroidais. Como parâmetros para avaliar o controle da dor entre os grupos, foram mensurados a intensidade de dor através de escala visual analógica, consumo total de analgésicos e o tempo para utilização da primeira dose de medicação de resgate.

Na introdução do trabalho, os autores fazem uma importante colocação sobre o conceito da preemptividade que tem sua ênfase na fisiopatologia do fenômeno a que se propõe prevenir, qual seja a alteração do processamento sensorial nociceptivo, decorrente das alterações neuronais de sensibilização central, desencadeadas pela própria estimulação nociceptiva. Portanto, o termo preemptivo não se limita às intervenções pré incisionais, de forma que um bloqueio aferente pobre ou insuficiente, para limitar a sensibilização central, não pode ser chamado de preemptivo apenas por ter sido administrado pré operatoricamente.

Em relação à controvérsia sobre sua efetividade, os autores salientam que diversas revisões publicadas sobre o tema chegam a diferentes conclusões, havendo aquelas que defendem sua eficácia, algumas que consideram apenas algumas drogas ou intervenções específicas como efetivas e algumas revisões que concluem não haver evidências sobre sua efetividade. Outras ainda concluem que sua efetividade depende de uma série de circunstâncias como, por exemplo, o local e a intensidade do trauma cirúrgico. Ainda segundo Ong et al. (2005) essas conclusões podem ser questionadas tendo em vista que a maioria dos ensaios clínicos incluídos nessas revisões apresentam seus resultados de forma narrativa e, portanto, revestidas de subjetividade. Na revisão de Ong et al. (2005) os autores se propõem a sintetizar e submeter a análise estatística os resultados dos ensaios clínicos que preencheram os critérios de inclusão.

Em editorial publicado em 2005, Kissin faz um balanço sobre os resultados em analgesia preemptiva, chamando a atenção para os modelos de estudo que podem ser do tipo intervenção pré-cirúrgica versus ausência de intervenção ou intervenção pré-cirúrgica versus pós-cirúrgica. Essa última modalidade, segundo o autor, é a que mais apresenta ensaios clínicos publicados e as revisões desses trabalhos tem, em geral, demonstrado uma falta de relevância clínica das intervenções preemptivas. Deve-se salientar que, para terem validade, os estudos que têm controle sem intervenção analgésica, devem ter a aferição do resultado de dor num momento em que não há mais ação farmacológica da droga pré-operatória do grupo experimental e cita a revisão de McCartney, de 2004, que

estipula em cinco vezes a meia vida da droga sob análise como momento ideal para registro de resultados.

Comparando os resultados desses dois tipos de abordagens, o autor cita os resultados de Katz (1995), que apresenta resultados positivos para ambas as intervenções, embora a quantidade e magnitude de resultados positivos nos estudos pré versus sem intervenção pós sejam maiores. A interpretação desses resultados segundo Kissin (2002) é que intervenções analgésicas mais completas, que abranjam não somente a fase do trauma cirúrgico mas também a fase inflamatória que se segue, apresentem maior significado clínico.

Como fatores que podem mascarar as vantagens de intervenções preemptivas nos trabalhos de desenho pré versus pós, o autor cita que a concentração de droga no grupo pós, durante as primeiras horas do pós-operatório, acaba sendo maior, e dessa forma mascarando o seu benefício. Também cita a qualidade ou efetividade do bloqueio analgésico, proporcional ao trauma cirúrgico como fator importante para observação de resultados consistentes. O autor conclui o editorial dizendo que o foco de estudos futuros devem, ao invés do momento da intervenção analgésica e dos termos associados a ela — preemptiva, preventiva ou protetora — se concentrar na abrangência da intervenção e de sua eficiência em bloquear o “*input*” nocicetivo e a consequente hiperalgesia.

Bromley (2006) publica um artigo defendendo o conceito da pré medicação protetora cujo principal objetivo é a profilaxia da dor neuropática que, segundo o autor, teria um componente importante na composição da dor aguda pós-operatória, descrita por muitos pacientes como dor em pontadas ou queimação, que tradicionalmente estão associadas a dor neuropática. Para tanto, o autor faz referência aos antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, drogas classicamente utilizadas no tratamento da dor neuropática, em especial à gabapentina, que ao se ligar a canais de cálcio voltagem dependentes pré sinápticos, inibem o influxo de cálcio resultando em redução na liberação de neurotransmissores excitatórios na via aferente dolorosa.

Não há ainda consenso sobre a dose ideal, embora o autor cite um número razoável de ensaios clínicos e uma meta análise publicada em 2006 onde se pode

concluir que a administração pré-operatória, em dose única, de gabapentina foi eficaz na redução do consumo pós-operatório de opioides nas primeiras 24 horas e na redução da dor em escala analógica visual, durante a recuperação e mobilização pós-operatórias.

Traçando um paralelo entre a analgesia preemptiva e a pré medicação protetora, o autor estabelece que partem de um mesmo princípio, quando se administra drogas pré operatoricamente com o objetivo de melhor controlar a dor pós-operatória. Diferem apenas nas classes de drogas utilizadas. Quanto às evidências de efetividade dessas intervenções, o autor enfatiza que a controvérsia entre os resultados de inúmeros ensaios clínicos e a inconsistência desses trabalhos quando comparados a trabalhos experimentais em animais, cujos resultados fizeram crer que a intervenção preemptiva seria a chave para o efetivo controle da dor pós-operatória, se devem basicamente a problemas metodológicos.

O mais importante, segundo o autor, é o método de aferição da efetividade analgésica. Muitos estudos usam como parâmetro o tempo requerido para a primeira ingestão de analgésico que é fortemente influenciada pela profundidade anestésica ao final da cirurgia, difícil de ser controlada e homogeneizada entre os pacientes. A introdução da analgesia controlada pelo paciente, no início dos anos 90, possibilitou o controle do consumo total de analgésico na bomba PCA durante um intervalo de tempo pré estabelecido. Ocorre que existem inúmeras influências individuais, além da dor, que interferem na decisão de apertar o botão da bomba PCA para receber uma dose de morfina, que certamente não é utilizada pelos pacientes para se manterem no patamar zero da escala de dor. A variação na resposta dos pacientes ao trauma cirúrgico e do seu limiar de dor basal também são fatores que mascaram os resultados desse tipo de pesquisa. Alguns estudos demonstram claramente que nem todos os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos requerem medicação analgésica pós-operatória, o que vem confundir qualquer mensuração de efeito preemptivo. Por fim, o autor chama a atenção para os procedimentos realizados sob anestesia geral que, a partir de meados da década de 80, passaram a utilizar protocolarmente opioides de curta duração, como o fentanyl, na indução anestésica, dadas as evidências na redução da

resposta cardiovascular induzida pela manipulação e instrumentação das vias aéreas superiores, necessárias à entubação. A administração desse potente analgésico para todos os pacientes envolvidos nas pesquisas, sejam eles controle ou experimentais, tornou difícil o controle para avaliação da intervenção preemptiva.

Em uma concisa, porém clara e objetiva, revisão sobre a eficácia das intervenções analgésicas, Pogatzki-Zahn e Zahn, em 2006, após uma breve descrição dos fenômenos de sensibilização central e sua correlação com a dor aguda pós-operatória, hipersensibilidade e alodinia e possivelmente também da dor crônica e da introdução desses conceitos na prática clínica por Wall e Woolf, no início dos anos 90, enfatizam a discrepância dos resultados de ensaios clínicos que passaram a ser desenvolvidos, comparados aos resultados das pesquisas básicas que os antecederam. Essa discrepância, segundo os autores, se encontra bem documentada em três importantes revisões sistemáticas, publicadas por (Møiniche et al., 2002; Dahl; Møiniche, 2004; Ong et al., 2005), sendo que as duas primeiras concluem não haver evidências positivas nas intervenções preemptivas, enquanto a última apresenta resultados positivos. A disparidade, segundo os autores, pode estar relacionada aos critérios de inclusão dos trabalhos selecionados ou com a abordagem distinta na manipulação dos dados de aferição da dor.

Ainda em relação à inconsistência dos resultados, em boa parte dos trabalhos clínicos, os autores os associam aos dados de trabalhos experimentais de dor induzida por incisão, que mostram claramente que após o término do efeito farmacológico das drogas testadas, os animais passam a desenvolver um comportamento de dor semelhante ao grupo controle, sem intervenção preemptiva, numa clara demonstração de que a ferida cirúrgica é capaz de induzir sensibilização central. Assim sendo, mais importante que o momento da intervenção analgésica, é a sua duração e eficácia adequadas para cada intervenção cirúrgica.

Diante dessa constatação, os autores propõem uma nova terminologia — analgesia preventiva — que estaria vinculada não ao momento da intervenção analgésica, mas à sua capacidade de prevenir os fenômenos de plasticidade



neural que levam à sensibilização central, através de técnicas multimodais e que se estendam pelo pós-operatório. Como arsenal para a multimodalidade, citam, além dos analgésicos e AINES, os antagonistas de receptores NMDA, como a Ketamina e dextrometorfan, o anticonvulsivante gabapentina e o uso sistêmico de lidocaína. Os trabalhos futuros nessa linha de pesquisa devem, segundo os autores, se concentrar na busca de novas drogas analgésicas e antihiperálgicas, bem como na melhor forma de combiná-las e por quanto tempo devem ser utilizadas, no sentido de se estabelecer protocolos seguros e eficazes na prevenção da sensibilização central e da dor pós-operatória.

Ainda na tentativa de esclarecer a real importância clínica da analgesia preemptiva, Grape e Tramer, em 2007, publicam um artigo de revisão em que fazem uma abordagem histórica na evolução do conhecimento sobre o tema, iniciando pelos trabalhos experimentais em modelos animais que demonstram de forma inequívoca os fenômenos de plasticidade neural, induzida pelo estímulo nociceptivo, trazendo como resultados a alodinia e a hiperálgia decorrentes principalmente da sensibilização periférica, cuja hiperexcitabilidade neuronal passa a bombardear os neurônios de segunda ordem, no sistema nervoso central, que também se tornam sensibilizados, aumentando seu nível de atividade basal e alterando seu padrão de resposta ao *input* nociceptivo. Essa sensibilização central, por sua vez, além de contribuir para intensificar a experiência de dor, induz a um efeito de memória, de forma que nas próximas estimulações nociceptivas semelhantes, o sistema nervoso central reage de forma mais rápida, intensa e com maior duração, além de contribuírem para o desenvolvimento de dor crônica.

Quanto ao conceito de intervenção preemptiva, embora considerem a controvérsia na literatura, acreditam que as bases teóricas, por traz do conceito, são simples e lógicas e seus objetivos inequívocos. Segundo os autores, trata-se de intervenção iniciada antes do estímulo nociceptivo, ou do trauma cirúrgico, com o objetivo de bloquear com eficiência os impulsos pela via aferente dolorosa, mantendo-se o bloqueio por todo o período intra-operatório e, inclusive estendendo-o pelo pós-operatório. Seus objetivos são diminuir a dor aguda intra e pós-operatória, prevenir os relatos de dor patológica decorrentes da modulação

central (memória da dor) e inibir a persistência de dor pós-operatória e o desenvolvimento de dor crônica. Defendem que o desenho ideal para estudos que querem avaliar a eficácia das intervenções preemptivas é aquele que compara intervenções idênticas iniciadas pré versus pós-operatória (controle).

Na discussão do artigo, para tentar esclarecer as discrepâncias entre estudos experimentais e ensaios clínicos e a falta de relevância clínica das intervenções preemptivas evidenciada nesses ensaios, enumeram 5 possíveis causas:

Primeiro: a simplicidade da maioria dos modelos experimentais como, por exemplo, a injeção subcutânea de formalina, que são pobres em simular a complexidade do trauma induzido pelas cirurgias em humanos. Além disso, a falta de comunicação com os animais tornaria questionável e muito pobre a comparação de resultados. Também consideram as diferenças estruturais e fisiológicas entre os sistemas nervosos de humanos e os animais, além das questões éticas que limitam os estudos de dor, principalmente em humanos.

Segundo: a insuficiência das intervenções analgésicas de vários estudos, tanto em potência quanto em duração, ineficazes para promover o bloqueio necessário do input nociceptivo para o sistema nervoso central.

Terceiro: as diferenças entre as distintas intervenções cirúrgicas dos ensaios clínicos quanto à magnitude e duração do input nociceptivo, intra e pós-operatório, e das conseqüentes abordagens anestésicas como bloqueios e uso de ópioídes, necessários para a boa prática médica, produzindo grupos controle não isentos e bastante distintos quanto às intervenções analgésicas, na dependência do tipo de cirurgia.

Quarto: a obrigatoriedade de analgesia intra operatória, por questões éticas óbvias, torna as diferenças entre grupo experimental e controle pequenas, aliadas a uma falta de padronização na mensuração, tornando os resultados dos diferentes ensaios clínicos conflitantes.

Por fim, os autores consideram a subjetividade da dor, dependente do humor, ansiedade e expectativa do paciente, também influenciada pelo suporte familiar e profissional no pós-operatório.

Num artigo que se propõe a atualizar protocolos medicamentosos para analgesia pós-operatória, Myles e Power, em 2007, relatam uma incidência inaceitável de tratamentos inadequados para o controle da dor pós-operatória e que intervenções simples, com medicações rotineiras, poderiam melhorar drasticamente o sofrimento desses pacientes. A primeira mudança importante, segundo os autores, consiste no controle freqüente da dor pós-operatória através de escala visual analógica, no sentido de guiar a escolha e dose de analgésicos, bem como documentar o sucesso do tratamento. A dor exacerbada e a dificuldade em controlá-la devem ser encaradas como uma complicação cirúrgica, assim como a hemorragia ou a infecção.

As melhores estratégias são obtidas por intervenções multimodais, quando a combinação de diferentes drogas, com atuação em diferentes pontos da via aferente dolorosa, potencializa seus efeitos analgésicos e diminui os efeitos colaterais. Nesse sentido, os autores recomendam como primeiro degrau ou alicerce dessa estratégia o paracetamol, medicamento de ação analgésica e antipirética, sem ação anti-inflamatória, atuando como inibidor da COX a nível central, com pouca ação periférica. Não produz irritação gástrica, é bem tolerado em doses terapêuticas, mas pode apresentar hepatotoxicidade em doses elevadas, acima de 5 g/dia.

O segundo degrau seria composto pelos AINES ou inibidores seletivos da COX2, lembrando que embora seja drogas muito efetivas para o controle da dor /inflamação, diminuindo nitidamente a necessidade de uso de opióides, seus efeitos colaterais renais, sobre a agregação plaquetaria, e principalmente gástricos devem ser monitorados. Nesse sentido, as drogas COX2 seletivas apresentam menos efeitos colaterais, mas agregam um efeito adverso trombótico, que limita seu uso, principalmente em pacientes cardiopatas.

No terceiro degrau entrariam os opióides, certamente as drogas mais potentes para controle da dor, embora concentrem importantes efeitos colaterais como náusea, vômitos, diminuição da motilidade intestinal, sedação e depressão respiratória, sendo esta última particularmente preocupante, pois poderá até levar o paciente a óbito. Por fim, os autores comentam que dentro de uma intervenção máxima multimodal, pode-se acrescentar às drogas sistêmicas bloqueios

anestésicos periféricos ou centrais, aos quais é possível acrescentar drogas antihiperálgicas, como a ketamina e a clonidina.

### **3 PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste trabalho é avaliar clinicamente a eficácia de duas posologias distintas do ibuprofeno e de sua associação com a dexametasona, no controle da inflamação e mais especificamente da dor pós-operatória na exodontia de terceiros molares, buscando evidências da analgesia preemptiva na administração das drogas anti-inflamatórias, iniciada antes do trauma cirúrgico.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Características da Amostra**

Foi realizado um ensaio clínico, com 37 pacientes com as mesmas características e os mesmos protocolos, totalizando 74 procedimentos cirúrgicos. Os pacientes que participaram da pesquisa foram selecionados durante a anamnese cirúrgica, ou seja, estavam aptos a serem submetidos aos procedimentos cirúrgicos independentemente da idade, gênero, nível cultural ou sócio econômico, com exceção dos casos em que fosse contra-indicada a utilização dos medicamentos administrados na pesquisa — especificados em critérios de exclusão — ou que a condição sistêmica contra-indicasse a cirurgia. A participação de pacientes voluntários nesse estudo somente foi possível após o consentimento informado por escrito (TCLE – Apêndice A). Preencheram a ficha de controle (Apêndice B) no decorrer do pós-operatório, respeitando o protocolo aprovado no parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FOU SP (Anexo A). Os sujeitos envolvidos no estudo foram pacientes originados do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais, coordenado pelo Prof. Dr. Waldyr Antônio da FUNDECTO-FOUSP. Todos os procedimentos foram realizados na clínica da FUNDECTO, seguindo o mesmo protocolo cirúrgico instituído no curso há mais de 10 anos. Portanto, a técnica cirúrgica foi padronizada: o desenho dos retalhos, técnicas de osteotomia e a odontosseção, bem como tipo de sutura e fio utilizado (seda 3.0). Também foi padronizado o sal anestésico e o vasoconstritor (mepivacaina 2% com adrenalina 1:100.000).

## 4.2 Critérios de Inclusão

Participaram desse estudo 37 pacientes normorreativos, estado físico ASA I (sistema de avaliação física baseado no American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System), de ambos os gêneros, com idade de 18 a 35 anos. Todos os pacientes compareceram para o atendimento na FUNDECTO no sétimo dia após a cirurgia para que fosse feita a remoção da sutura e recolhimento da ficha de controle preenchida.

Os pacientes incluídos na pesquisa apresentaram os quatro terceiros molares com indicação de exodontia e em qualquer posição de inclusão desde que houvesse simetria entre os dois lados e ausência de pericoronarite ou outras afecções inflamatórias / infecciosas até o momento da cirurgia. Para anotação na ficha de controle, foi utilizada a classificação de Pell e Gregory (Figura 4.1 e Quadro 4.1) e as incidências das inclusões encontram-se na tabela 5.1.

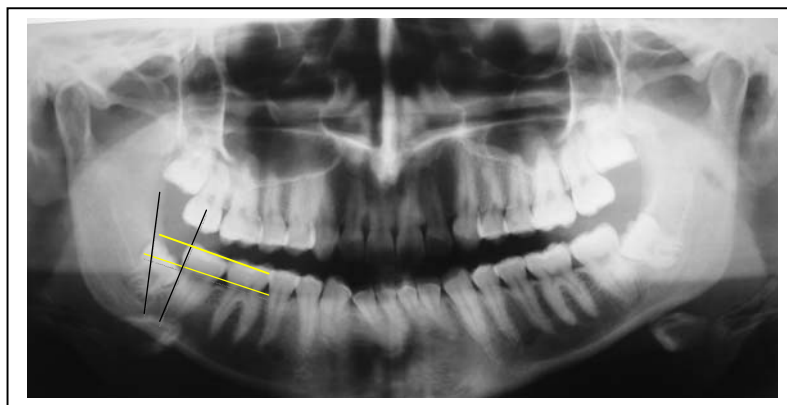


Figura 4.1 - Radiografia panorâmica mostrando disposição anatômica semelhante bilateral e referencias para a classificação II posição b

Fonte: Pell e Gregory, 1933

<b>Classificação de Pell e Gregory.</b>	
Classe I	Existe espaço suficiente entre o ramo e a distal do segundo molar para a acomodação do diâmetro mesio distal do terceiro molar
Classe II	O espaço entre o segundo molar e o ramo da mandíbula é menor que o diâmetro mesio distal do terceiro molar
Classe III	O terceiro molar está no ramo da mandíbula
A	A porção mais alta do terceiro molar está acima do plano oclusal.
B	A porção mais alta do terceiro molar está entre o plano oclusal e a linha cervical do segundo molar
C	A mais alta porção do terceiro molar está abaixo da linha cervical do segundo molar

Quadro 4.1 – Classificação de Pell e Gregory (1933)

### 4.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do projeto, pacientes que fizeram uso de medicação analgésica / anti-inflamatória na semana da cirurgia, pacientes grávidas ou em fase de amamentação, bem como aqueles portadores de insuficiência renal, diabetes, hipertensão arterial moderada ou severa, história prévia de dispepsia e úlceras gástricas e alergia a anti-inflamatórios, pacientes com historia prévia de pericoronarite ou que tivessem sofrido procedimentos cirúrgicos orais anteriores. Também foram excluídos os pacientes que apresentaram lesões ou imagens radiolúcidas, associadas aos dentes a serem extraídos.

Foram excluídos todos os pacientes que não se enquadraram nos itens de inclusão da pesquisa. A princípio, seriam excluídos todos os pacientes que após concluídos os dois procedimentos tivessem apresentado discrepância superior a



20 minutos no tempo cirúrgico entre os lados. Em função da análise estatística dos tempos e dos gráficos de dor, esse critério de exclusão foi abandonado.

#### **4.4 Grupos da Pesquisa**

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

O grupo 1 recebeu em um dos procedimentos cirúrgicos, determinado aleatoriamente (através de moeda), uma dose pré-operatória de ibuprofeno 600 mg. No outro tempo cirúrgico, do lado contralateral, o paciente recebeu placebo no pré-operatório.

O grupo 2 recebeu em um dos procedimentos cirúrgicos, também definido aleatoriamente, uma dose pré-operatória de ibuprofeno 600 mg e uma dose de dexametasona 8 mg, agrupados na mesma cápsula, idêntica à de ibuprofeno e do placebo, e no outro tempo cirúrgico o paciente recebeu placebo no pré-operatório. Todas as cápsulas tinham o mesmo tamanho e coloração, sendo impossível diferenciá-las e foram manipuladas pela Farmácia Buenos Ayres (Figura 4.2).



Figura 4.2 – Frascos com as respectivas cápsulas contendo os diferentes medicamentos testados na pesquisa

Excetuando-se a medicação testada na pesquisa, todas as demais medicações foram idênticas em ambos os grupos e seguiram os protocolos já estabelecidos no Curso de Especialização, que compreende: Uma dose pré-operatória de Amoxicilina, via oral, 1g, 1 hora antes da cirurgia ou, para pacientes alérgicos a penicilina Clindamicina, via oral, 600mg, 1 hora antes da cirurgia. No pós-operatório os pacientes foram medicados com Amoxicilina, via oral, 500mg, de 8 em 8 horas, durante 7 dias, ou Clindamicina, via oral, 300mg, de 8 em 8 horas, durante 7 dias; e Ibuprofeno, via oral, 600mg, de 06 em 06 horas, durante 3 dias. Como medicação de resgate em caso de dor, todos os pacientes receberam Tylex<sup>®</sup> 30 mg (codeína + paracetamol) que pode ser consumido até de 4 em 4 horas.

Os pacientes foram alocados para o grupo 1 ou grupo 2 aleatoriamente (através de moeda), independente da ordem de chegada no curso. Cada paciente, no dia da primeira cirurgia, no momento de receber a medicação pré-operatória, recebeu também aleatoriamente o placebo (letra “C”) ou a medicação ativa (letra “E”), conforme seu grupo. Para garantir o cegamento da pesquisa, todos os procedimentos de randomização foram feitos por um único pesquisador, durante a triagem do curso. Esse pesquisador também foi responsável pelo convite formal dos pacientes à pesquisa, explanação e coleta da assinatura do TCLE, e distribuição dos medicamentos. Nem o paciente, nem o cirurgião, e tampouco o pesquisador responsável que tabulou os resultados, tiveram acesso a essa informação de alocação até o término da pesquisa.

#### **4.5 Fluxograma da Pesquisa**

Os pacientes foram originados do curso de cirurgia da FUNDECTO, portanto, foram operados pelos alunos do curso, sob supervisão dos professores responsáveis. Assim, existiu mais de um cirurgião envolvido na pesquisa, mas cada paciente foi obrigatoriamente operado pelo mesmo aluno-cirurgião em ambos os lados. Dessa forma, eventuais diferenças técnicas entre os alunos cirurgiões não constituíram um viés, uma vez que cada paciente, operado pelo mesmo cirurgião, teve um lado experimental e um lado controle. Somente participaram da pesquisa os alunos do segundo ano de curso e que, portanto, apresentavam-se mais capacitados e homogêneos, tanto do ponto de vista técnico quanto de condutas, uma vez que já se encontravam há pelo menos 12 meses em atividade cirúrgica ambulatorial, sob supervisão da equipe de professores.

Antes de ser dispensado, o paciente fez o agendamento de retorno para o 7º PO e recebeu do pesquisador a ficha de controle pós-operatório (Apêndice B) e orientações para seu preenchimento, bem como a receita e os medicamentos que foram consumidos no pós-operatório. Nessa ficha constaram os telefones de

contato do cirurgião e do pesquisador para eventuais esclarecimentos relativos à pesquisa ou situações emergenciais relacionadas ao procedimento.

Ao retornar no 7º PO, antes da remoção de sutura, feita pelo aluno-cirurgião, o pesquisador responsável pela coleta dos dados recolheu a ficha de controle e analisou seu preenchimento feito pelo paciente. Nos casos em que houve preenchimento inadequado, o paciente foi descartado do estudo (sem prejuízo do benefício de receber a cirurgia do lado oposto)

Os dados foram transcritos para uma planilha de controle do pesquisador (Apêndice C)

#### **4.6 Avaliações Clínicas Realizadas *Dor***

O paciente preencheu uma ficha de controle onde relatou o grau de sintomatologia dolorosa em três momentos diários (manhã, tarde e noite) durante os primeiros três dias do pós-operatório, descrevendo se houve ou não a necessidade de tomar o analgésico de resgate, bem como os horários de ingestão (Apêndice B). A dor foi medida a partir de uma escala analógica de 0 à 10 correspondendo a: 0=sem dor, 1 e 2=LEVE (fácil de tolerar), 3 a 5=MODERADA (desconforto tolerável), 6 a 8= FORTE (desconforto difícil de tolerar) e 9 e 10=MUITO FORTE (insuportável). Além das anotações do “score” de dor nos tempos pré estabelecidos, após o segundo procedimento, o paciente relatou qual dos dois procedimentos teve o pós-operatório menos confortável em relação à analgesia (Gráficos 5.7, 5.8 e 5.9).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Dados Demográficos

As médias aritméticas e os desvios padrão dos dados demográficos da população estudada (idade, gênero, classificação de inclusão) estão dispostos na tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Média aritmética e desvio padrão dos dados demográficos

Dados demográficos	Média aritmética	Desvio Padrão
Média de idade	22	± 3,6
Gênero	11 (H) <sup>2</sup> 26 (M) <sup>3</sup>	-----
Classificação da inclusão	32%-2B / 27%-3 A / 22%-2A / 19%-2C	-----

<sup>2</sup> Homens    <sup>3</sup> Mulheres

Foram selecionados 41 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão. Esses pacientes foram distribuídos aleatoriamente nos grupos da pesquisa. Desse total de pacientes, quatro foram excluídos durante o andamento da pesquisa sendo, três deles por preenchimento inadequado das fichas de controle, inviabilizando a tabulação adequada dos dados, e um deles por ter utilizado medicação analgésica distinta da fornecida para controle de dor, apesar das orientações pré-operatórias.

Todos os pacientes excluídos eram do grupo 1, que receberam pré-operatóriamente, no lado experimental, apenas o ibuprofeno e placebo no lado controle. Dessa forma, ao final, foram incluídos na pesquisa e tabulados os dados de 37 pacientes, sendo 16 do grupo 1 e 21 do grupo 2, totalizando 74 procedimentos cirúrgicos (Figura 5.1).

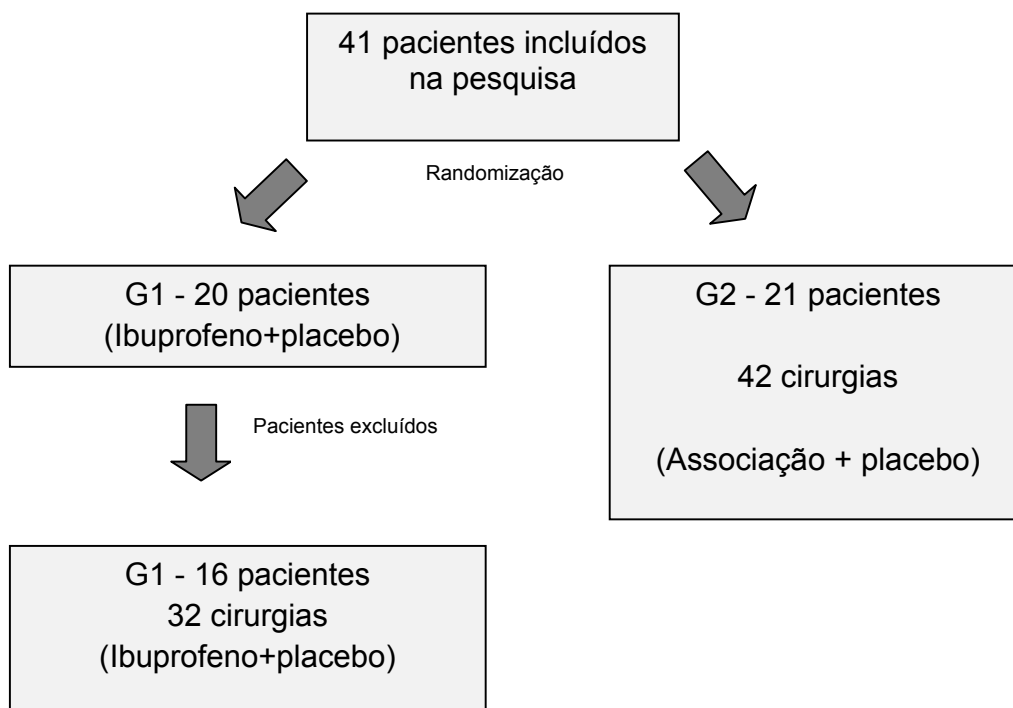


Figura 5.1 – Esquema gráfico mostrando a distribuição dos pacientes nos grupos

## 5.2 Tempo de Cirurgia e Número Total de Tubetes Anestésicos

Depois de tabulados os dados de todos os pacientes, foram avaliados os tempos cirúrgicos totais de cada cirurgia e o número total de tubetes anestésicos. Um maior tempo cirúrgico implica em trauma cirúrgico maior, não apenas pela ação direta do tempo de manipulação cirúrgica, mas também por sugerirem exodontias de maior complexidade que, em geral, exigem manobras mais agressivas, com acessos cirúrgicos maiores, osteotomias mais generosas e maior número de odontosseções. Dessa forma, o *input* nociceptivo é maior, podendo constituir-se num viés quando da interpretação de resultados relacionados ao controle da dor pós-operatória. O mesmo ocorre com o volume de anestésico local utilizado que, embora em menor escala, poderia, em tese, produzir um bloqueio periférico mais eficiente e duradouro, protegendo melhor o SNC do *input*

nociceptivo, além de também poder sugerir procedimentos mais complexos ou invasivos. As médias aritméticas e os desvios padrão dos tempos de cirurgia estão dispostos na tabela 5.2 e os dados relativos ao número de tubetes anestésicos na tabela 5.3.

Tabela 5.2 - Valores da média aritmética e desvio padrão para os tempos de duração dos atos cirúrgicos em minutos para cada um dos tempos cirúrgicos de cada grupo da pesquisa

<b>Duração dos atos cirúrgicos</b>	<b>Média aritmética</b>	<b>Desvio Padrão</b>
Ibuprofeno	64,19	± 23,11
Placebo	52,94	± 20,31
Associação	59,86	± 22,08
Placebo	61,62	± 28,22

Tabela 5.3 - Valores da média aritmética e desvio padrão da quantidade de tubetes anestésicos locais para cada um dos tempos cirúrgicos de cada grupo da pesquisa

<b>Quantidade de tubetes anestésicos</b>	<b>Média aritmética</b>	<b>Desvio Padrão</b>
Ibuprofeno	3,94	± 1,08
Placebo	4,78	± 1,54
Associação	4,26	±1,10
Placebo	5,10	±1,79

Embora tenhamos em nosso projeto inicial estabelecido limites para exclusão em função dessas duas variantes, depois de tabulados todos os dados eles foram submetidos à análise estatística para avaliarmos sua real implicação nos resultados e obtivemos os seguintes:

Para os tempos cirúrgicos, observamos que ao aplicar o teste de aderência a curva normal (software GMC versão 8.0), a distribuição dos dados ocorreu dentro de padrões de normalidade e, submetidos ao teste de Cochran (software GMC versão 8.0) observamos que eram homogêneos.

Portanto, foi possível utilizar o teste t de Student para comparação dos tempos cirúrgicos de cada grupo (associação X placebo) e (ibuprofeno X placebo). Pudemos perceber que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando comparados dois a dois ( $p > 0,05$ ).

Quanto à quantidade de tubetes anestésicos, observamos que os dados também foram normais e homogêneos (software GMC versão 8.0). Por isso utilizamos o teste t de Student para comparação dos tempos cirúrgicos de cada grupo (associação X placebo) e (ibuprofeno X placebo) e verificamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quando comparados dois a dois ( $p > 0,05$ ).

### **5.3 Intensidade de Dor Pós-Operatória (Eav)**

Embora essa análise nos encorajasse a considerar os dados de todos os pacientes, independentes dos tempos cirúrgicos, ou quantidade de tubetes anestésicos utilizados, para nos certificar de que isso não representaria um viés em nossos resultados, os gráficos de EAV foram analisados de duas formas: para todos os pacientes (Gráfico 5.1), excluindo-se aqueles cuja variação do tempo cirúrgico extrapolou o limite de corte inicialmente proposto (Gráfico 5.2). Como não houve diferenças importantes na distribuição das curvas, não foi necessário excluir esses pacientes.



## Valores de U

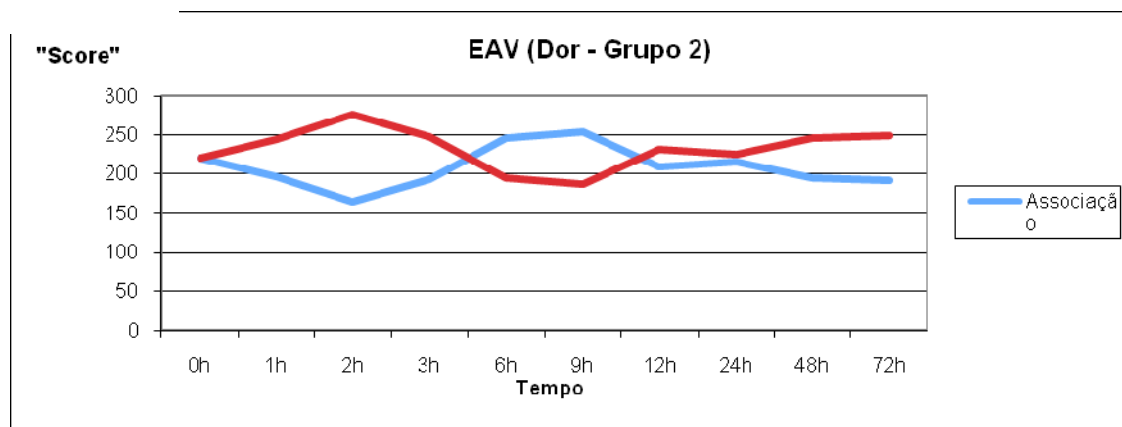


Gráfico 5.1 - Representação das médias dos postos (valores de U) para intensidade de dor pós-operatória obtidas através da utilização do teste não paramétrico de Mann Whitney em função do tempo (software GMC versão 8.0) para o total de pacientes operados (associação + placebo)

## Valores de U

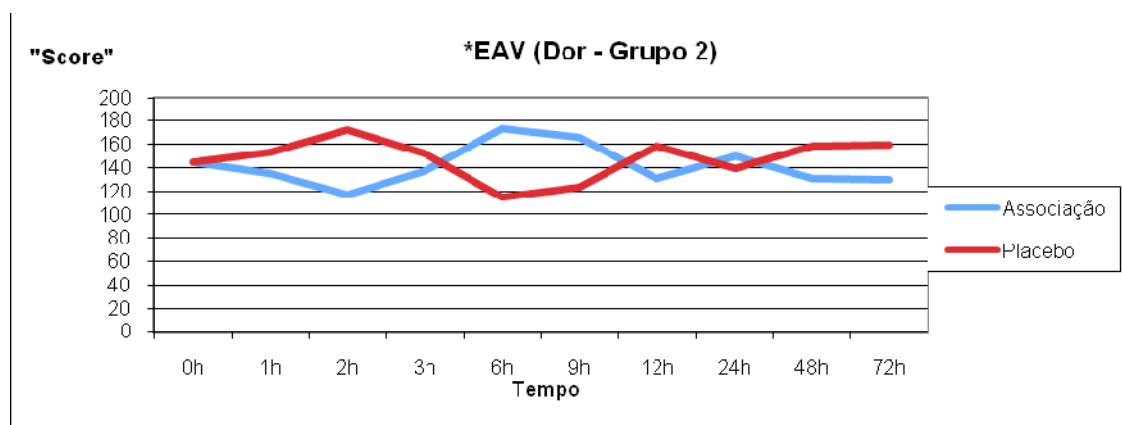


Gráfico 5.2 - Representação das médias dos postos (valores de U) para intensidade de dor pós-operatória obtidas através da utilização do teste não paramétrico de Mann Whitney em função do tempo (software GMC versão 8.0) excluindo-se aqueles cuja variação do tempo cirúrgico extrapolou o limite de corte para o grupo 2 (associação + placebo)

Embora a ficha de controle fornecida aos pacientes (Apêndice B) contemplasse muitas outras variáveis, os mais significativos para nossa proposição foram a escala de dor e o número total de analgésicos de resgate consumidos. Os dados da escala de dor foram submetidos ao teste de Mann

Whitney (software GMC versão 8.0) para cada um dos intervalos de tempo definidos previamente e anotados pelo paciente. Não houve diferença estatística entre os grupos experimental e controle ( $p > 0,05$ ), tanto para os pacientes do grupo 1 (Gráfico 5.3) quanto para os pacientes do grupo 2 (Gráfico 5.1).

### Valores de U

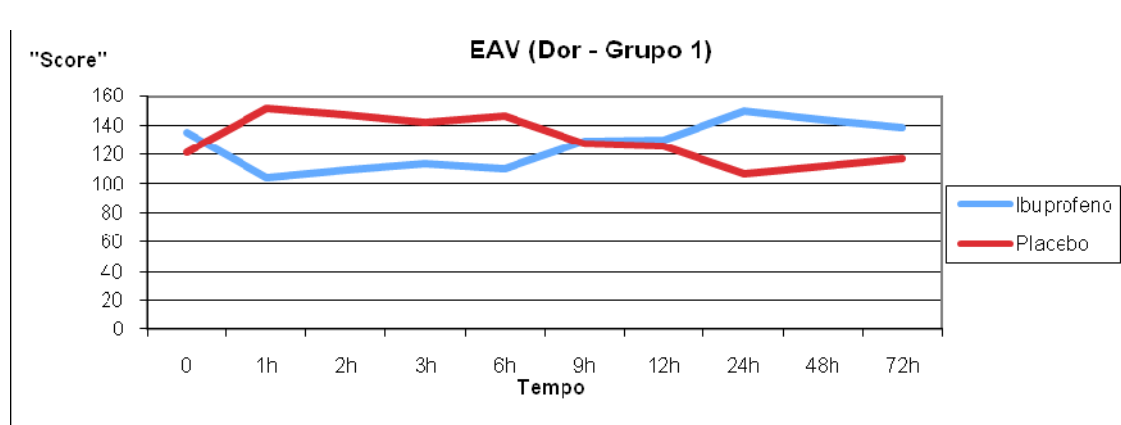


Gráfico 5.3 - Representação das médias dos postos (valores de U) para intensidade de dor pós-operatória obtidas através da utilização do teste não paramétrico de Mann Whitney em função do tempo (software GMC versão 8.0) para o grupo 2 (ibuprofeno + placebo) para o número total de pacientes

A escala analógica visual escolhida para esse estudo apresentou ao paciente cinco postos diferentes, com duas numerações cada para identificação do nível de dor. Por serem dados subjetivos não foi possível a utilização de testes paramétricos. Por esse motivo foram utilizados o teste não paramétrico de Mann Whitney (software GMC versão 8.0).

## 5.4 Ingestão Total de Analgésicos

Os resultados de ingestão total de analgésicos de resgate são apresentados no gráfico 5.4.

Esses dados foram submetidos ao teste de aderência à curva de normalidade e ao teste de homogeneidade de Cochran. Por não apresentarem características de normalidade e homogeneidade, foram submetidos ao teste de Mann Whitney (software GMC versão 8.0). Foi encontrada diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) na comparação entre o grupo associação e grupo placebo (G2). Já para o Grupo 1 não houve diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ), quando o grupo ibuprofeno foi comparado aos grupo placebo.

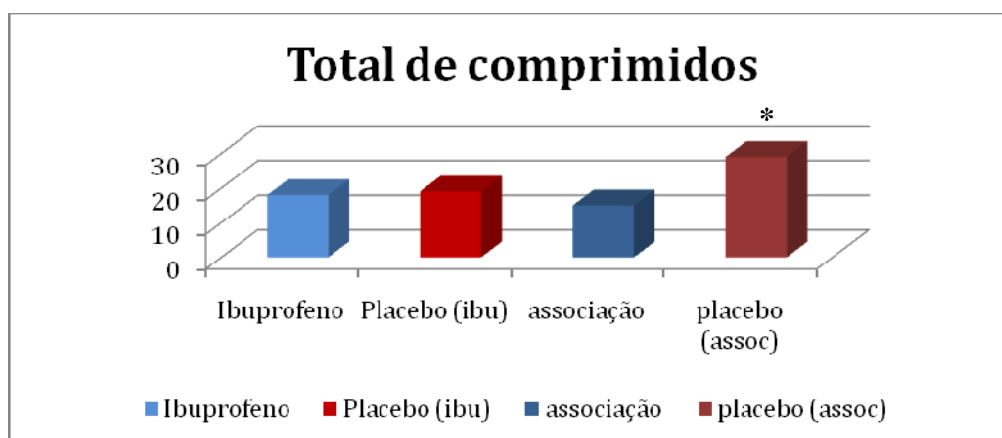


Gráfico 5.4 - Representação do total de analgésicos ingeridos no período de 72 horas para os dois grupos analisados \* ( $p < 0,05$ )

A distribuição da quantidade de analgésicos ingeridas em função do tempo é apresentada no gráfico 5.5, para os pacientes do Grupo 2 (associação + placebo), e no gráfico 5.6, para o Grupo 1 (ibuprofeno+placebo). Esses gráficos são apresentados sobrepostos aos mesmos gráficos já apresentados anteriormente na seção 5.3 Intensidade de dor pós-operatória (Gráficos 5.1 e 5.3

respectivamente) para uma melhor visualização, possibilitando que as interferências de uma variável sobre a outra sejam melhor interpretadas.

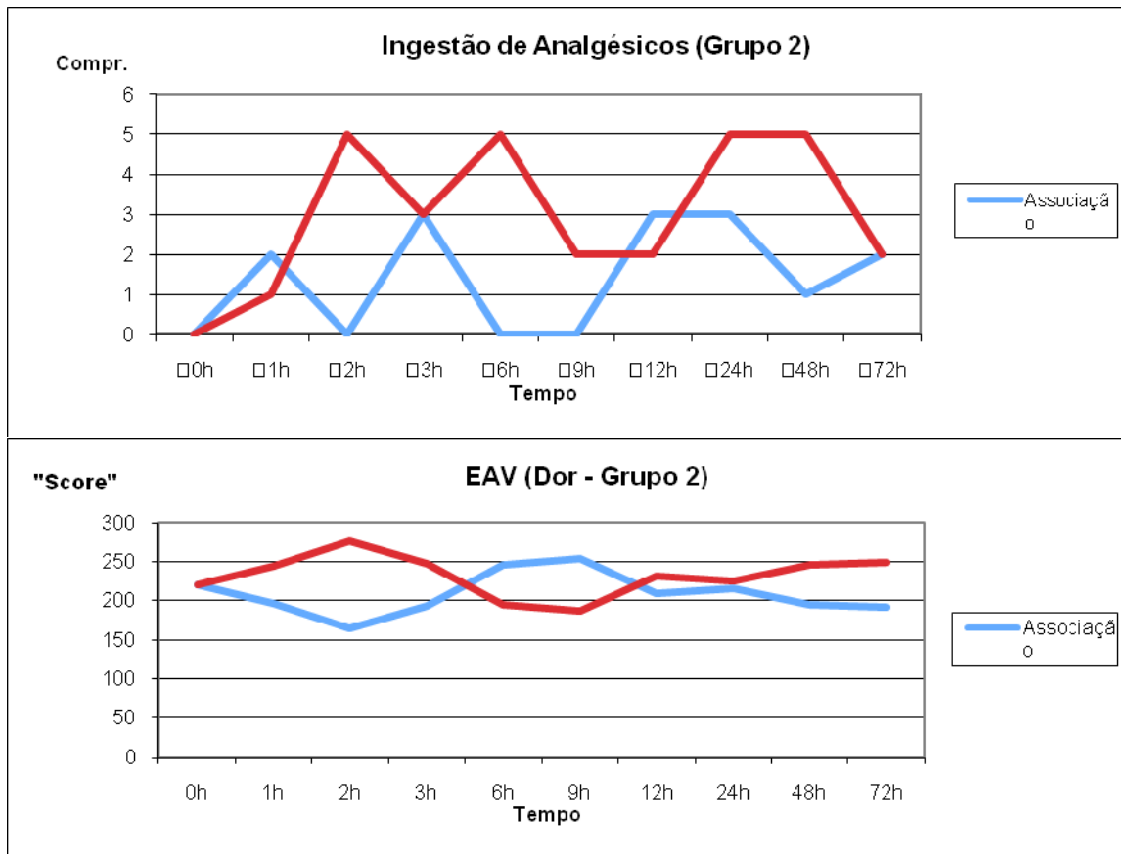


Gráfico 5.5 - Representação da quantidade de analgésicos ingeridas em função do tempo e a intensidade de dor pós-operatória em função do tempo para o grupo 2 (associação + placebo)

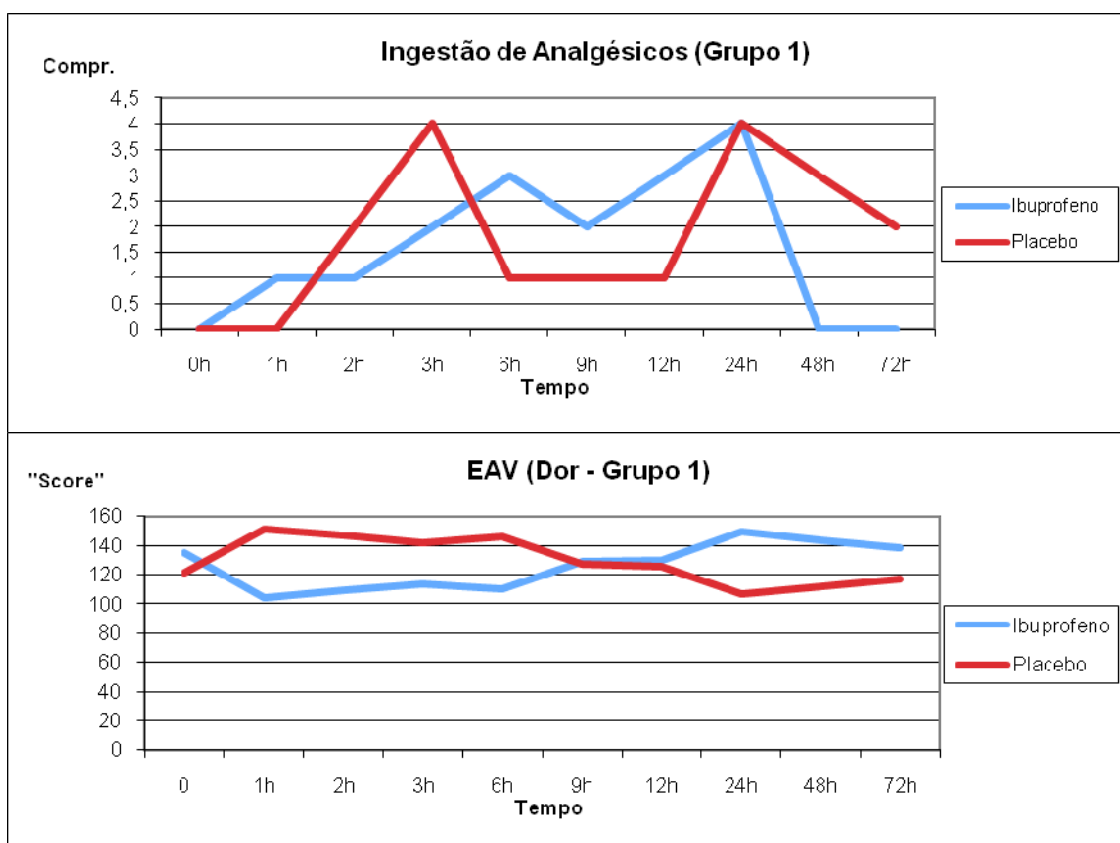


Gráfico 5.6 - Representação da quantidade de analgésicos ingeridas em função do tempo e a intensidade de dor pós-operatória em função do tempo para o grupo 1 (ibuprofeno + placebo)

## 5.5 Avaliação Subjetiva do Paciente Relacionada ao Período Pós-Operatório

A avaliação subjetiva do pós-operatório mais confortável em termos de controle analgésico encontra-se representado no gráfico 5.7 para o grupo 1 (ibuprofeno + placebo), gráfico 5.8 para o grupo 2 (associação + placebo) e gráfico 5.9 para toda a amostra envolvida no estudo. Para análise dos resultados apresentamos os dados em forma de porcentagem para melhor visualização dos dados. Podemos observar uma nítida avaliação positiva para os procedimentos experimentais com uso de medicação ativa no pré-operatório, em ambos os grupos, melhor para o grupo 2, apesar da ausência de diferença estatística para os dados de EVA. ( $p > 0,05$ ).

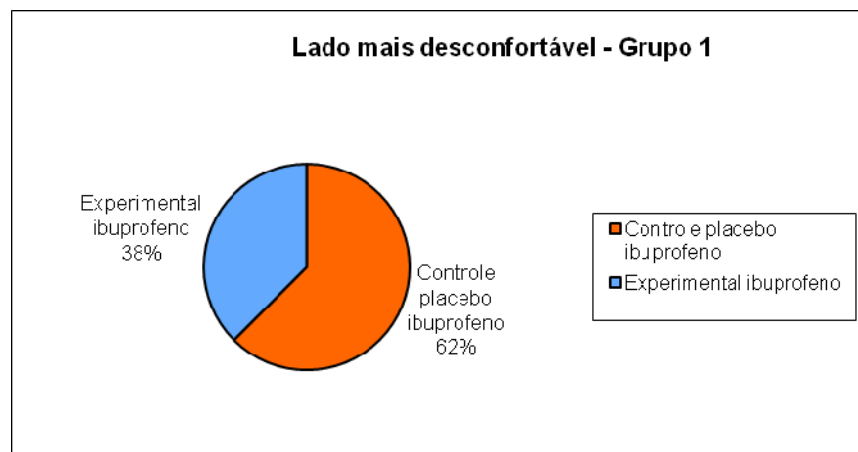


Gráfico 5.7 - Representação grafica da satisfação dos pacientes do grupo 1 quanto ao pós-operatório das cirurgias realizadas (ibuprofeno ou placebo)

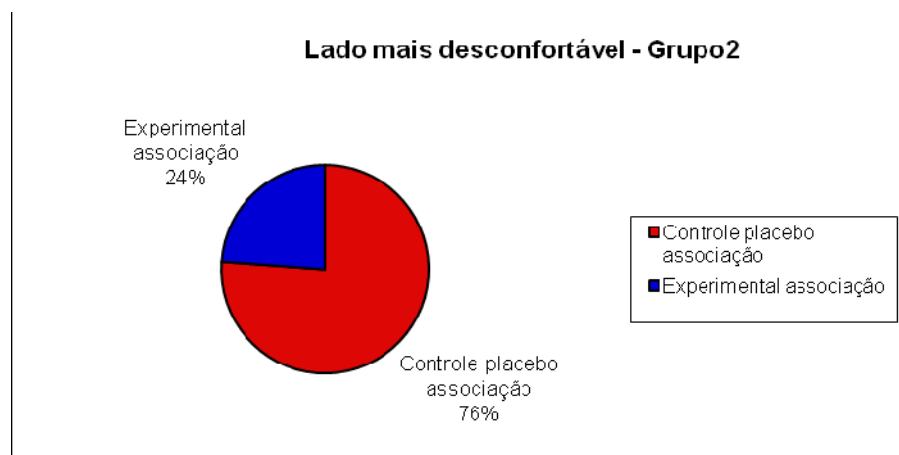


Gráfico 5.8 - Representação grafica da satisfação dos pacientes do grupo 2 quanto ao pós-operatório das cirurgias realizadas (ibuprofeno + dexametasona ou placebo)

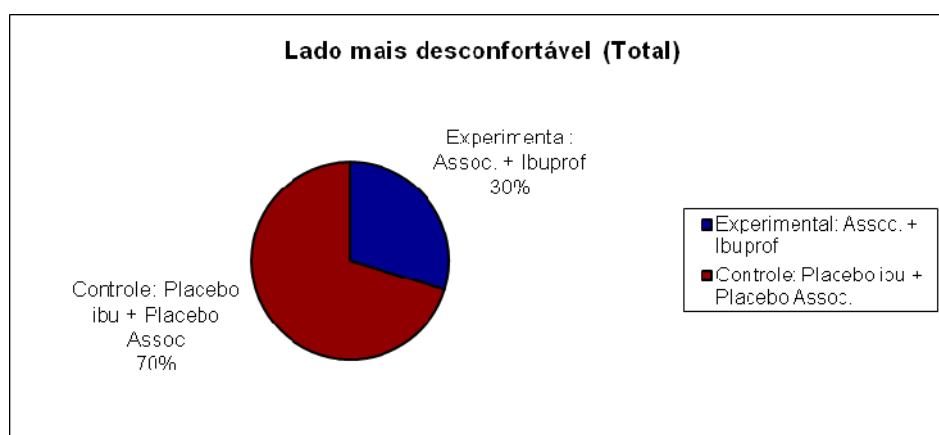


Gráfico 5.9 - Representação grafica da satisfação do total de pacientes quanto ao pós-operatório das cirurgias realizadas

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos em nossa pesquisa estão em concordância com os resultados da grande maioria dos ensaios clínicos encontrados na literatura em que as diferenças entre grupo experimental, que faz uso de medicação pré-operatória, e o controle que utiliza placebo ou, em alguns estudos, a mesma medicação do grupo experimental mas administrada somente no pós-operatório (desenho conhecido como pré X pós), não são estatisticamente significantes. Mesmo nos estudos que apresentam resultados com significância estatística entre os grupos, a diferença parece pouco relevante do ponto de vista clínico para o controle da dor pós-operatória, especialmente quando o parâmetro de avaliação é a EVA.

Møiniche et al., em 2002, em revisão sistemática de ensaios clínicos sobre intervenções preemptivas publicados entre 1983 e 2000, selecionaram 80 artigos com desenho pré X pós e concluíram não haver diferenças significantes entre as intervenções. Em 2004, Dahl e Møiniche atualizaram essa revisão, incluindo 30 novos trabalhos publicados entre 2001 e 2004, sendo que em 13 deles foi possível detectar alguma superioridade para as intervenções preemptivas contra 17 onde não houve diferenças. O tipo de intervenção que mais teve resultados positivos foi o uso sistêmico de AINES em que seis dos oito trabalhos selecionados mostraram positividade. A análise final conta com 110 trabalhos dos quais 37 demonstraram algum benefício da intervenção preemptiva.

Também com resultados semelhantes, Ochroch et al. (2003), numa revisão que incluiu 29 ensaios clínicos, encontraram resultados positivos para intervenções preemptivas em apenas 10 (34%), e em todos esses, de pequena relevância clínica.

Já para Katz e McCartney (2002), ao revisarem 27 ensaios clínicos, encontram evidências positivas para intervenções preemptivas em 60% dos trabalhos, embora acreditem que, por falhas metodológicas, esse número possa estar subestimado, com um número até maior de resultados positivos para

intervenções preemptivas. O mesmo McCartney et al., em 2004, publicam uma nova revisão de 40 artigos que testaram antagonistas de receptores NMDA no perioperatório e encontraram resultados positivos em 67% dos trabalhos que utilizaram a ketamina e 58% dos que utilizaram o dextrometorfan.

Dentre as revisões sistemáticas mais significativas, a de Ong et al. (2005), é que há resultados positivos mais relevantes para as intervenções preemptivas. Numa busca inicial de 102 ensaios clínicos, 66 foram selecionados pela metodologia confiável, todos com desenho pré X pós, sendo que das diferentes modalidades de intervenção, os autores encontraram resultados positivos para a analgesia epidural, infiltração anestésica e uso sistêmico de AINES.

Bromley (2006) também apresenta resultados significativos para intervenções preemptivas e faz referência ao uso da gabapentina, um estabilizador de membrana, cujo principal objetivo seria a profilaxia da dor neuropática, que segundo o autor constitui um componente importante da dor aguda pós-operatória, e menciona um número considerável de ensaios clínicos e uma meta-análise publicada em 2006 por Seib e Paul demonstrando resultados positivos para dose única pré-operatória de gabapentina no controle da dor pós-operatória.

A contradição dos resultados dessas diferentes revisões levanta alguns pontos polêmicos. Destrinchá-los e compreendê-los é, sem dúvida, um dos objetivos mais importantes da nossa discussão. Katz e McCartney (2002) acreditam que a mensuração de benefícios preemptivos só pode ser alcançada quando comparada a um grupo controle que não recebe intervenção analgésica, cego pela administração de placebo, e com aferições realizadas num momento em que não há mais ação analgésica da droga utilizada no grupo experimental. Esse tempo, segundo McCartney et al. (2004), seria de cinco vezes a meia vida da droga testada, quando restariam menos de 5% da concentração plasmática máxima e, portanto, ausência de ação direta da droga no controle da dor.

Essas considerações nos parecem bastante razoáveis. A comparação dos valores de U (médias dos “scores” da EVA) em momentos que a concentração plasmática de drogas analgésicas é completamente diferente entre os grupos da pesquisa pode levar a interpretações equivocadas. Isso vale para os desenhos pré



X pós quando o “score de dor no grupo controle (pós) apresenta índices de dor menores durante uma fase do pós-operatório, em função de ter recebido a medicação analgésica tardiamente e dessa forma apresentar níveis séricos mais elevados no momento da coleta dos dados. Vale também para desenhos que têm grupo controle sem intervenção analgésica (placebo) e se coletam os dados de dor num momento em que a medicação preemptiva ainda apresenta níveis séricos de eficácia clínica.

Para tentar fugir desse viés, o desenho de nosso estudo estabeleceu um grupo controle com uso de placebo pré-operatório, mas a partir de seis horas da administração da primeira medicação, uma hora antes do início da cirurgia, ambos os grupos passam a receber as mesmas drogas e nas mesmas doses. Assim, a única diferença entre os grupos passa a ser a dose pré-operatória e, embora tenhamos colhido dados de dor desde a primeira hora de pós-operatório, consideramos relevantes os resultados apenas depois que as drogas se igualaram.

Seguindo a recomendação de McCartney et al. (2004), que nos parece bastante criteriosa e considerando a meia vida do ibuprofeno entre 1,8 a 2,0 horas, podemos considerar que a partir de 10 horas da primeira dose pré-operatória, os grupos que utilizaram apenas ibuprofeno (grupo 1) devem apresentar as mesmas concentrações séricas, tanto para o procedimento experimental quanto para o controle. Já para os grupos que utilizaram a associação com dexametasona (grupo 2) e, considerando sua meia vida entre 3 e 4 horas, podemos considerar que entre 15 e 20 horas da dose pré-operatória, não há mais efeito delas no controle da dor.

Ainda assim, estamos reféns de dois vieses difíceis de contornar: o bloqueio anestésico que em ambos os grupos poupou o SNC do maior *input* nociceptivo, promovido pelo trauma cirúrgico no intra operatório; e o uso de medicação de resgate, mais potente que o próprio ibuprofeno, e que, certamente trouxe modificações importantes na distribuição das curvas de dor.

A questão da medicação de resgate nos parece a limitação mais importante para se mensurar benefícios preemptivos independente do desenho do estudo. Com o rigor crescente dos Comitês de Ética em Pesquisa, não se admite

atualmente a realização de qualquer pesquisa que possa submeter os sujeitos da pesquisa a conviverem com quadro de dor ou qualquer outro tipo de sofrimento que poderia ser evitado. Dessa forma, a medicação de resgate é um imperativo em estudos que testam o controle analgésico. O resultado direto dessa exigência é que, assim que o paciente começa a experimentar a sensação dolorosa, ele recorre ao medicamento de resgate e as comparações não só tornam-se distorcidas, mas, principalmente eventuais diferenças entre grupo controle e experimental tornam-se inexpressivas e difíceis de mensurar, exceto pelo próprio número de analgésicos de resgate consumidos, que passa a ser, em nosso entendimento, o parâmetro mais confiável.

Ao analisarmos a sobreposição dos gráficos de ingestão de medicamentos de resgate e a escala de dor, ambos em função do tempo, essa constatação fica fácil de ser observada. Para o grupo 2, que o consumo de analgésicos de resgate apresentou diferença estatística, os gráficos mostram que as curvas de dor entre grupo experimental e controle vão se distanciando, com experiência dolorosa crescente para o grupo controle e, ao atingirem uma determinada diferença, por volta de duas horas de pós-operatório, provavelmente com a remissão do bloqueio anestésico, existe um pico de ingestão de analgésicos de resgate no grupo controle (Gráfico 5.5). Esse pico de ingestão leva à conseqüente queda na curva de dor, que vai se reaproximando da curva do grupo experimental, chegando inclusive a cruzá-la em torno das 5 horas. Um segundo pico de ingestão de analgésicos, por volta das 6 horas, mantém as curvas invertidas até por volta das 10 horas de pós-operatório, quando então voltam a assumir o padrão esperado de mais dor no grupo controle.

Ainda em relação ao total de analgésicos consumidos, Katz e McCartney (2002) salientam que esse dado só tem valor se comparados o grupo experimental com o de controle, após a eliminação da ação farmacológica da intervenção preemptiva, de modo que diferenças no consumo total de analgésicos computadas desde o pós-operatório inicial, quando ainda há ação analgésica da intervenção preemptiva, não devem ser computadas para conclusões sobre a efetividade da analgesia.

Nesse sentido, nossos gráficos de ingestão de analgésicos para o grupo 2 (Gráfico 5.5) mostram três picos bastante evidentes no grupo controle, sendo dois deles em 2 e 6 horas do pós-operatório. Considerando que a efetividade clínica de analgesia do ibuprofeno é de 4 a 6 horas, essa fase do pós-operatório não deveria ser considerada para interpretações sobre efetividade da intervenção preemptiva, uma vez que se confunde com sua ação analgésica direta. Mesmo desconsiderando esse período inicial, um terceiro pico de ingestão entre 24 e 48 horas, nessa fase já sem ação farmacológica das drogas administradas no pré-operatório, deve ser interpretada como benefício da intervenção analgésica preemptiva.

Quando consideramos a contagem de analgésicos a partir de 9 horas do pós-operatório para o grupo 2, a diferença entre o lado controle e experimental continua sendo estatisticamente significativa e, apesar disso, o escore de dor mantém-se maior no grupo controle, embora sem significância estatística.

Assim, a interpretação simples das curvas de dor, sem levar em conta a ingestão de medicação de resgate, pode induzir a conclusões equivocadas de falta de efetividade das intervenções analgésicas no grupo experimental. Durante um período do pós-operatório, entre 5 e 10 horas aproximadamente, existe uma inversão paradoxal das curvas, que poderia ser erroneamente interpretada como maior efetividade do placebo em relação à intervenção analgésica, não fosse a observação das curvas de ingestão de analgésicos de resgate.

Em suma, a medicação de resgate, imperativa pelas questões éticas já mencionadas, aproximam as curvas de dor entre os grupos, tornando difícil a observação e mensuração de diferenças entre elas.

Por esses motivos, parece mais significativo quando analisamos os resultados da EVA, os tempos mais tardios a partir do segundo e terceiro dias, quando o uso de medicação de resgate torna-se menor, as doses preemptivas certamente já foram metabolizadas e, portanto, as diferenças no controle analgésico entre os grupos provavelmente evidenciem a efetividade da intervenção preemptiva nos fenômenos de plasticidade neural no SNC.

Apesar da falta de contundência estatística, talvez pelo número reduzido de pacientes, as curvas de dor para o grupo 2 mostraram uma clara tendência de

maiores níveis de dor para os lados controle em relação aos experimentais, entre 24 e 72 horas, apesar da maior ingestão de medicação de resgate dos pacientes controle, também nessa fase.

Diante dessas observações, o desenho do estudo torna-se uma questão importantíssima na análise e interpretação dos resultados dos ensaios clínicos, disponíveis na literatura. Uma série de trabalhos são duramente criticados em artigos de revisão ou na discussão de outros ensaios e deixam de ser incluídos em revisões sistemáticas, em função de desenhos inadequados, cuja metodologia não é capaz de filtrar diferenças entre os grupos de pesquisa, ou dentro do que discutiremos em termos conceituais. Apresentam grupos cujas intervenções analgésicas são questionáveis, quanto a sua eficiência preemptiva. Em outras palavras, intervenções sub-dimensionadas para o trauma cirúrgico são insuficientes para proteger o SNC do *input* nociceptivo.

A interpretação mais simplista do conceito de analgesia preemptiva inundou a literatura com ensaios clínicos, cujo desenho compara dois grupos com intervenções únicas e idênticas, alterando apenas o momento da intervenção, sendo o grupo experimental iniciado antes do procedimento cirúrgico e o controle depois de finalizada a cirurgia. Esse desenho, corriqueiramente denominado na literatura de pré X pós, em sua grande maioria, apresenta resultados frustrados para as intervenções preemptivas ou até conflitantes, com melhor eficácia no grupo controle.

Como já discutimos anteriormente, a definição equivocada do momento de coleta dos dados em estudos com esse desenho, sejam eles a EVA ou a ingestão de analgésicos de resgate, pode produzir resultados distorcidos e sem validade.

Ainda em relação ao desenho dos estudos, e considerando o conhecimento da fisiopatologia da dor pós-operatória e da importância do processo inflamatório nos fenômenos de sensibilização central, alguns autores, tentando interpretar a ausência de resultados positivos das intervenções preemptivas, consideram que o desenho pré X pós, apresenta um viés importante, uma vez que todos os pacientes envolvidos na pesquisa, mesmo do grupo controle, se beneficiam da medicação analgésica, mascarando a eficácia no grupo experimental.

Katz e McCartney (2002) criticam os resultados de ensaios com desenho pré X pós, alegando também que a falta de evidências para bons resultados das intervenções preemptivas ocorre não porque elas não sejam eficazes, mas por que as intervenções pós, usadas como controle também o são e, portanto, as diferenças entre elas não são significantes.

Outros autores também referem que a falta de evidências favoráveis para intervenções preemptivas possa ser motivada por desenhos inadequados em que o grupo controle também recebe algum tipo de intervenção analgésica, dentre eles (Katz, 1995; Ochroch et al., 2003; McCartney et al., 2004; Grape; Tramer, 2007). Nesse sentido, (Kaufman et al., 2005; Bromley, 2006), lembram que mesmo em estudos quando se pretende estabelecer um grupo controle sem intervenção analgésica mas que utilizam procedimentos realizados sob anestesia geral, existe o viés do opióide, habitualmente administrado na indução anestésica, que incide sobre ambos os grupos da pesquisa e pode mascarar eventuais diferenças entre eles. Ochroch et al. (2003), salientam que, se a administração de analgésicos ao grupo controle pode constituir-se num viés científico, do ponto de vista ético, não só é justificável mas desejável e, portanto, constituem uma limitação dos trabalhos experimentais com humanos, conforme já discutido anteriormente.

Nessa linha de pesquisa, o trabalho de revisão de Møiniche et al., em 2002, e posteriormente sua revisão e ampliação feitas por Dahl e Møiniche, em 2004, são amplamente citados como referências de estudo para diferentes drogas analgésicas, com desenho pré X pós e resultados sem positividade para as intervenções preemptivas ou, pelo menos, sem relevância clínica. Também baseados em estudos com desenho pré X pós, Ochroch et al., em 2003, concluem não ser possível detectar superioridade das intervenções preemptivas. Os autores lembram que a efetividade da intervenção analgésica depende não só da potência das drogas utilizadas, mas também da sua efetiva presença nos sítios periféricos e centrais, ou seja, da sua biodisponibilidade que, por sua vez, depende de inúmeras propriedades como ligação protéica, metabolização, permeabilidade da barreira hemato-encefálica à droga, etc. Em suma, estudos cujo desenho não levam em conta a biodisponibilidade podem trazer resultados falso negativos e interpretações equivocadas sobre a eficácia das intervenções preemptivas.

Assim, na tentativa de driblar esse viés, estabelecemos em nosso estudo um desenho onde as intervenções preemptivas foram comparadas nas primeiras seis horas com um controle sem qualquer tipo de intervenção analgésica, ou seja, com uso de placebo e, a partir de seis horas, a administração de medicação analgésica passa a ser idêntica em ambos os grupos.

Com esse desenho, pretendemos fazer uma exposição diferente aos estímulos nociceptivos periféricos entre os grupos, especialmente após a remissão do bloqueio anestésico, de forma que o grupo controle, que fez uso de placebo, e portanto, poderia ter um *input* nociceptivo maior, pelo menos nessas primeiras seis horas, pudesse evidenciar nas fases mais tardias do pós-operatório, já sob efeito das mesmas drogas do grupo experimental, sinais de hipersensibilidade através de algum dos parâmetros analisados. Como já discutido anteriormente e, bem observado por Ochroch et al. (2003), essa tentativa de exposição do SNC fica bastante limitada pela ingestão da medicação de resgate.

Fazendo uma abstração bastante distante da realidade das pesquisas clínicas, impraticável por uma série de questões, inclusive éticas, um desenho de estudo que faria uma exposição considerável do SNC aos estímulos nociceptivos cirúrgicos e cujos efeitos de hipersensibilidade central provavelmente seriam facilmente mensuráveis, seria a realização de procedimento cirúrgico sob anestesia geral, sem uso de opióides na indução, e livre de qualquer medicação analgésica ou bloqueio anestésico no intra-operatório.

Ainda assim, estaríamos expondo o SNC aos estímulos exclusivamente intra-operatórios e, como já discutido anteriormente, o estímulo inflamatório pós-operatório, igualmente capaz de induzir aos fenômenos de plasticidade neural que levam à hipersensibilidade, seriam muito reduzidos pela medicação que certamente o paciente demandaria no pós-operatório, a menos que, mantivéssemos o paciente sob anestesia geral, em coma induzido, por algum tempo do pós-operatório, sem medicações analgésicas.

O desenho inadequado da pesquisa, ou as limitações éticas para um estudo ideal, embora citado por muitos trabalhos como responsável pela inconsistência dos resultados de ensaios clínicos e da disparidade em relação aos resultados de trabalhos básicos, não é o único ponto polêmico. Na tentativa de

interpretar esses resultados, alguns pontos interessantes são levantados por diversos autores.

Para Gottschalk e Smith (2001), os modelos animais dos experimentos básicos usam, em sua maioria, estímulos nociceptivos de intensidade, duração e extensão somatotópica muito menores que as cirurgias reais e, portanto, não há surpresa de que os esquemas de intervenção analgésica preemptiva dos ensaios clínicos sejam insuficientes em potência e duração para prevenir os fenômenos de sensibilização central, produzindo resultados frustrados em relação à intervenção preemptiva. Katz e McCartney (2002), lembram que o conceito inicial de que seria a incisão da pele a principal fonte de sensibilização central, não corresponde à realidade admitindo-se, atualmente, que a manipulação de todos os tecidos no intra-operatório e também os quadros inflamatórios pré-operatórios, relacionados à própria indicação cirúrgica, sejam promulgadores da sensibilização central.

Dessa forma, mesmo dentre as cirurgias reais, a variação do estímulo nociceptivo é grande entre os diferentes tipos de intervenção, de modo que comparações de modelos experimentais diferentes, considerando a natureza, o local, a extensão e duração do procedimento, o tipo de anestesia e o tipo de intervenção analgésica, podem levar a resultados contraditórios ou inconclusivos (Katz; McCartney, 2002; Ochroch et al., 2003).

Fletcher e Spera (2002) salientam que as cirurgias dento-alveolares compreendem um dos modelos mais utilizados e creditam esse fato, entre outros fatores, à desproporcional inervação sensitiva da região, tornando esses procedimentos um teste exigente para protocolos de analgesia. Kaufman et al, 2005, acrescentam que as cirurgias de terceiros molares agregam a vantagem de uma casuística fácil, dado o volume de indicações geralmente em pacientes jovens e saudáveis e com indicações, na maioria dos casos, bilaterais e simétricas, o que permite criar controles individuais, eliminando o viés da individualidade na percepção da dor.

Além da intensidade do trauma cirúrgico, Kelly et al. (2001), chamam a atenção para os fatores individuais bastante variáveis, como o limiar de dor pré-operatório, a doença que motiva o procedimento cirúrgico, co-morbidades associadas e limitações para o uso de determinadas drogas analgésicas. Ochroch

et al. (2003) e Bromley (2006), mencionam, nesse sentido, a dificuldade de mensuração precisa da dor e que sua subjetividade e individualidade nunca são avaliadas nos sujeitos da pesquisa. Bromley (2006) ressalta que alguns pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos não requerem uso de analgésicos no pós-operatório, o que viria a confundir qualquer parâmetro de mensuração de efeito preemptivo.

Mesmo sem uma avaliação pré-operatória dos sujeitos da pesquisa quanto ao seu limiar de dor, acreditamos que as variações individuais na percepção da dor tenham sido eliminadas em nossa pesquisa, uma vez que o grupo controle era constituído pelos mesmos sujeitos do grupo experimental, variando-se apenas o lado da cirurgia. O primeiro procedimento foi aleatoriamente determinado como controle ou experimental, de modo que alguns pacientes tiveram o primeiro procedimento realizado com placebo pré-operatório e outros com a medicação ativa.

Não foram admitidos pacientes com dentes já irrompidos, na tentativa de eliminar sítios cirúrgicos já sensibilizados por processos inflamatórios prévios como a pericoronarite, que também poderiam induzir diferenças na sensibilidade pós-operatória entre o lado experimental e o controle.

A alegação mais freqüente para justificar os resultados pobres em ensaios clínicos que testam intervenções preemptivas está concentrada em intervenções analgésicas pobres, insuficientes ou desproporcionais para coibir os fenômenos de sensibilização periférica e central desencadeados pelo trauma cirúrgico. A insuficiência da intervenção pode estar relacionada à sua potência, à sua duração, ou mesmo à simplicidade e singularidade da intervenção.

Kissin (1996, 2005) e Grape e Tramer (2007), são enfáticos em afirmar que a observação de resultados positivos para as intervenções analgésicas preemptivas só é possível quando elas são proporcionalmente dimensionadas para o trauma cirúrgico e se estendem por um período mínimo do pós-operatório que poupe o SNC do input nociceptivo desencadeado pelo processo inflamatório periférico. Nesse sentido, Pogatzki-Zahn e Zahn (2006), enfatizam a importância da duração da intervenção analgésica, referindo trabalhos experimentais que



demonstram claramente a sensibilização central induzida em animais pelo processo inflamatório pós-operatório.

Katz e McCartney (2002), ao revisarem ensaios clínicos que buscam evidências do benefício da intervenção preemptiva, encontraram que em 50% dos ensaios com resultados negativos, mesmo durante o período de ação farmacológica da droga testada, havia pouca ou nenhuma eficácia analgésica, numa clara evidência de sub-dimensionamento da intervenção e, portanto, com previsível ineficiência na prevenção dos fenômenos de plasticidade neural que levam à hipersensibilidade.

Nossos resultados vão de encontro a essas observações. Quando optamos por estabelecer dois grupos com medicações diferentes, nosso objetivo foi exatamente avaliar a real necessidade de intervenções analgésicas mais agressivas para cirurgias de terceiros molares. Embora não tenhamos tido diferença estatística nos valores de U para EVA em ambos os grupos da pesquisa, a diferença no consumo de analgésicos de resgate no grupo 2 e o desenho da curva de dor desse grupo comparados aos do grupo 1 nos permitiram avaliar que a intervenção simples com ibuprofeno se mostrou insuficiente para o controle da dor pós-operatória e, por conseqüência, para os fenômenos de hipersensibilidade.

O aumento na potência da intervenção, ainda que discreto, pela associação de dose única de dexametasona, mostrou-se nitidamente superior no grupo 2 comparado ao grupo 1 e nos leva a acreditar, subsidiados pela literatura apresentada, que uma intervenção mais completa, associando drogas com atuação em outros níveis da via aferente dolorosa, desde o bloqueio periférico com anestésicos de ação prolongada como a bupivacaina, até analgésicos de ação central como os opióides, poderia ser ainda mais efetiva para o controle da dor pós-operatória.

As diferenças gritantes entre os frustrados resultados dos ensaios clínicos que se propuseram a testar as intervenções analgésicas preemptivas comparados às pesquisas básicas que trouxeram evidências promissoras para o controle da dor pós-operatória, bem como a pluralidade dos desenhos e protocolos medicamentosos das pesquisas clínicas, abriram espaço para uma importante discussão acerca do conceito de analgesia preemptiva.

Embora o conceito original, inicialmente postulado por Crile, em 1914, e muito bem fundamentado por Woolf em, 1983, com a demonstração inequívoca dos fenômenos de plasticidade neural seja muito claro e se refira à proteção do SNC do *input* nociceptivo durante a estimulação periférica do procedimento cirúrgico, o fracasso dos ensaios clínicos na tentativa de demonstrar a efetividade dessa intervenção e, em última análise, do próprio conceito de intervenção preemptiva estimulou os pesquisadores na área a repensarem esse conceito.

Embora Grape e Tramer, em 2007, não concordem com essa controvérsia conceitual e entendam que a base teórica da analgesia preemptiva seja simples e lógica, pressupondo o início da intervenção analgésica antes do trauma cirúrgico, prolongando-se durante todo o procedimento e estendendo-se até pelo pós-operatório, com o objetivo claro de melhor controle da dor pós-operatória, ganha corpo a ideia de que a inibição dos fenômenos de sensibilização central não pode ser obtida através de intervenções analgésicas modestas e de curta duração. Kelly e Ahmad, em 2001, postulam que a potência da intervenção analgésica deve ser proporcional ao trauma cirúrgico e estender-se durante todo o período de reparação, uma vez que o processo inflamatório periférico que se segue após a cirurgia também induz à sensibilização central. Katz e McCartney, em 2002, e o próprio McCartney et al., em 2004, também endossam esse ponto de vista e acrescentam que, ao contrario do que se pensava inicialmente, não só a incisão da pele representa estímulo nociceptivo importante para indução dos fenômenos de sensibilização. Os estímulos de outros tecidos como músculo, osso e o próprio sistema nervoso periférico assim como o processo inflamatório pós-operatório e até mesmo os estímulos pré-operatórios, provenientes de eventuais processos patológicos pré existentes na área a ser operada, são igualmente importantes e devem modular a intensidade da intervenção analgésica.

Seguindo esse raciocínio, Møiniche et al., em 2002, após ampla revisão na qual não encontram evidências científicas da eficácia das intervenções preemptivas, sugerem uma mudança da terminologia para analgesia preventiva, que mudaria o foco do momento da intervenção analgésica para estratégias multimodais, agressivas e prolongadas, capazes de efetivamente inibir os fenômenos de sensibilização central. Pogatzki-Zahn e Zahn (2006) e Myles e

Power (2007) fazem exatamente a mesma referência em relação ao conceito de analgesia preemptiva, e acrescentam possíveis combinações para intervenções multimodais. Para Pogatzki-Zahn e Zahn (2006), além das drogas analgésicas e AINES, os antagonistas de receptores NMDA, a gabapentina e a própria lidocaína administrada sistemicamente podem fazer parte das estratégias multimodais. Para Myles e Power (2007), o primeiro degrau ou alicerce dessa estratégia é o paracetamol, seguido dos AINES e por fim os opióides, sendo que a complementação com bloqueios anestésicos periféricos ou centrais melhora bastante a eficiência da intervenção. Para esses autores, os futuros trabalhos nessa linha de pesquisa devem abandonar o foco do tempo de administração dos medicamentos e concentrar-se na busca de novas drogas analgésicas, que atuem em diferentes pontos da via aferente dolorosa, bem como na melhor forma de combiná-las.

Ong et al. (2005), não vêem sentido na mudança de terminologia para encampar esses conceitos, uma vez que o termo analgesia preemptiva está classicamente associado à fisiopatologia do fenômeno a que se propõe prevenir — a sensibilização central resultante da plasticidade neural, induzida pelo input nociceptivo — e não apenas ao momento da intervenção analgésica e exemplifica que, uma intervenção insuficiente para limitar os fenômenos de sensibilização central não pode ser considerada preemptiva apenas por ter sido administrada pré operatorialmente.

Preocupados com essa questão conceitual, estabelecemos em nosso trabalho dois grupos experimentais, sendo que um deles recebeu apenas o ibuprofeno no pré-operatório e o outro a associação de ibuprofeno mais dexametasona. Ambos os grupos experimentais foram comparados com seus controles que receberam placebo. A divisão em dois grupos distintos teve a desvantagem de diminuir nosso “n” total em cada grupo, mas possibilitou a comparação de duas intervenções idênticas em relação ao tempo das administrações, mas que diferiam em potência analgésica e número de drogas associadas.

Apesar de não podermos considerar o grupo da associação como uma intervenção tipicamente multimodal, afinal recebeu apenas duas drogas e que

atuam basicamente no mesmo ponto da aferência dolorosa, o simples aumento da potência da intervenção já mostrou diferenças significantes no consumo total de analgésicos (Gráfico 5.4), e em relação a EVA, embora não tenhamos obtido diferença estatística, o desenho dos gráficos mostra uma clara tendência de diferença entre os grupos controle e experimental, especialmente para o grupo 2, com melhor controle da analgesia no grupo experimental (Gráfico 5.1).

Além da questão restrita ao conceito de preemptividade, a medicação pré-operatória, agrega algumas vantagens. A possibilidade de experimentação dolorosa, especialmente ao final do bloqueio anestésico, descrita como uma das mais incômodas e, quando muitas vezes o paciente encontra-se em trânsito, impossibilitado de ingerir medicamentos, é muito diminuída. Esse fato talvez explique a resposta de muitos pacientes que mesmo concentrando curvas de dor, maiores para o lado experimental, quando indagados sobre qual o pior pós-operatório responderam que foi o lado controle, provavelmente pela experimentação desse pico de dor.

Embora Møiniche seja classicamente citado na literatura como defensor da ausência de benefícios das intervenções preemptivas, nesse sentido, uma importante conclusão dos seus trabalhos de revisão é que se a existência de benefícios na administração preemptiva de analgésicos é discutível e, em havendo benefícios, se são relevantes do ponto de vista clínico, os prejuízos também o são, não havendo referência nos ensaios clínicos sobre aumento de ocorrências indesejáveis relacionadas às drogas utilizadas nos grupos experimentais.

De fato, não observamos em nossa pesquisa qualquer referência a efeitos adversos entre os grupos da pesquisa e, considerando a diferença no consumo de analgésicos de resgate, podemos afirmar que essa possibilidade seria até maior no grupo controle que, apesar de não receber a medicação ativa pré-operatória ingeriu, na média, o dobro de medicação de resgate no grupo 2. Assim, mesmo que o benefício da intervenção preemptiva seja pequeno, uma vez que não traz prejuízos, por que abrir mão dele?.

Também devemos considerar que, nos procedimentos que envolvem bloqueio ptérgico-mandibular, caso da nossa pesquisa, o bloqueio lingual dificulta a deglutição de medicamentos na forma de comprimidos, constituindo-se em queixa

importante para muitos pacientes. A administração de uma dose pré-operatória de analgésico geralmente posterga a segunda dose para um momento em que já houve remissão do bloqueio anestésico.

Quanto aos parâmetros utilizados para aferição da dor, existe pouca variação entre os trabalhos, sendo quase que universal a utilização de EVA como um dos métodos mais importantes. O número total de analgésicos de resgate, bem como o horário da primeira ingestão também são parâmetros bastante utilizados, embora o horário da primeira ingestão não nos pareça significativo uma vez que as concentrações diferentes de drogas com ação analgésica nesse momento representam um viés que invalida seu significado, tornando previsível essa ocorrência. Para Bromley (2006), a aferição da efetividade analgésica pelo parâmetro da primeira ingestão também é fortemente influenciada pela profundidade anestésica ao final da cirurgia, que pode variar bastante, mesmo em procedimentos idênticos.

## 7 CONCLUSÕES

- A administração isolada do ibuprofeno no pré-operatório de exodontia de terceiros molares mostrou-se insuficiente para um bom controle analgésico, e por consequência, também foi incapaz de evidenciar benefícios da intervenção preemptiva.
- A sua associação com a dexametasona, por sua vez, foi capaz de demonstrar evidências de superioridade da intervenção preemptiva, reforçando o conceito de que não é o momento da intervenção analgésica, mas a sua eficácia, diretamente relacionada à sua potência, duração e multimodalidade, que são capazes de efetivamente proteger o SNC do *input* nociceptivo.
- As intervenções analgésicas preemptivas, independente da magnitude do seu benefício clínico, devem ser usadas como mais uma ferramenta para melhorar o conforto dos pacientes no pós-operatório.

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

Alexander RE, Thronson RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 Oct;90(4):406-15.

Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Prospective, randomized, open-label, pilot clinical trial comparing the effects of dexamethasone coadministered with diclofenac potassium or acetaminophen and diclofenac potassium monotherapy after third-molar extraction in adults. *Curr Ther Res.* 2006;67(4):229-40.

Bromley L. Pre-emptive Analgesia and Protective Premedication. What is the difference? *Biomed Pharmacother.* 2006 Aug;60(7):336-40.

Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Oct;22(5):588-93.

Buyukkurt MC, Gungormus M, Kaya O. The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus and swelling after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Dec;64(12):1761-6.

Crile GW, Lower WE. *Anoci-Association.* Philadelphia: Saunders; 1914. p. 223-5.

Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive Analgesia. *Br Med Bull.* 2004 Dec 13;71:13-27.

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.* 1999 Oct;57(10):1201-6.

Fletcher MC, Spera JF. Pré-emptive and postoperative analgesia for dentoalveolar surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2002 May;14(2):137-51.

---

<sup>1</sup> De acordo com Estilo Vancouver.

Gottschalk A. Update on preemptive analgesia. *Techniques in Regional. Anesth Pain Manag.* 2003 Jul;7(3):116-21.

Gottschalk A, Smith DS. New Concepts in Acute Pain Therapy: Preemptive Analgesia. *Am Fam Physician.* 2001 May 15;63(10):1979-86.

Grape S, Tramer MR. Do we Need Preemptive Analgesia for the Treatment of Postoperative Pain?. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol.* 2007 Mar;21(1):51-63.

Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, 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.* 2006 Mar;35(3):241-6.

Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Farronato D, Santoro F. Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: A prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Nov;65(11):2218-26.

Hargreaves KM, Swift JQ, Roszkowski MT, Bowles W, Garry MG, Jackson DL. Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Oct;78(4):503-10.

Joshi A, Parara E, Macfarlane T. A double-blind randomised 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 molar. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Aug;42(4):299-306.

Katz J. Pre-emptive analgesia: evidence, current status and future directions. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995 May;10:8-13.

Katz J. Preemptive analgesia: Where do we go from here?. *J Pain.* 2000 Jan;1(2):89-92.

Katz J, McCartney CJL. Current Status of pre-emptive Analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2002;15:435-41.



Kaufman E, Epstein JB, Gorsky M, Jackson DL, Kadari A. Preemptive Analgesia and Local Anesthesia as a Supplement to General Anesthesia: A Review. *Anesth Prog.* 2005 Spring;52(1):29-38.

Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth.* 2001 Nov;48(10):1000-10.

Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology.* 1996 May;84(5):1015-9.

Kissin I. Preemptive Analgesia at the Crossroad. *Anesth Analg.* 2005 Mar;100(3):754-6.

Kissin I. Study design to demonstrate clinical value of preemptive analgesia: Is the commonly used approach valid? *Reg Anesth Pain Med.* 2002 May-Jun;27(3):242-4.

Laskin DM. Vol. 2, Oral and Maxillofacial surgery. St Louis: Mosby; 1985. p.39.

Løkken P, Olsen I, Bruaset I, Norman-Pedersen K. Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975 Apr 4;8(3-4):209-16.

McCartney CJL, Sinha A, Katz J. A Qualitative Systematic Review of the Role of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antagonists in Preventive Analgesia. *Anesth Analg.* 2004 May;98(5):1385-400.

Mehrabi M, Allen JM, Roser SM. Therapeutic agents in perioperative third molar surgical procedures. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007 Feb;19(1):69-84.

Micó-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Dominguez J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Sept;62(9):693-8.

Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002 Mar;96(3):725-41.

Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Feb;99(2):E1-7.

Myles OS, Power I. Clinical Update: Postoperative Analgesia. *Lancet*. 2007 Mar 10;369(9564):810-2.

Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the Cox-II inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *J Vasc Surg*. 2005 Dec;42(6):1242.

Ochroch EA, Mardini IA, Gottschalk A. What is the Role of NSAIDs in Pre-emptive Analgesia? *Drugs*. 2003;63(24):2709-23.

Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The Efficacy of Preemptive Analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005 Mar;100(3):757-73.

Pell G, Gregory B. Impacted mandibular third molars: Classification and modified techniques for removal. *Dent Digest*. 1933;39:330-8.

Peterson LJ. Postoperative patient management. In: Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR, editors. *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1998. p. 251.

Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From Preemptive to Preventive Analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006 Oct;19(5):551-5.

Savage MG, Henry MA. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Aug;98(2):146-52.

Schultze-Mosgau S, Schmelzeisen R, Frölich JC, Schmele H. Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995 Jan;53(1):2-7

Seib R, Paul J. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2006 May;53(5):461-9.

Skjelbred P, Løkken P. Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;21(5):391-6.

Spies TD, Dreizen S, Stone RE, Garcia-Lopez G, Lopez-Toca R, Reboredo A. A clinical appraisal of ACTH and cortisone as therapeutic agents in dental medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1952 Jan;5(1):25-40.

Taddio A, Goldbach M, Ipp M, Stevens B, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet.* 1995 Feb 4;345(8945):291-2.

Ustün Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Nov;96(5):535-9.

Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain.* 1988 Jun;33(3):289-90.

Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature.* 1983 Dec 15-21;306(5944): 686-8.

APÊNDICE A – Avaliação de analgesia preemptiva do Ibufeno associado ou não à dexametasona em Cirurgia de Terceiros Molares



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

AVALIAÇÃO DA ANALGESIA PREEMPTIVA DO  
IBUPROFENO ASSOCIADO OU NÃO À DEXAMETASONA  
EM CIRURGIA DE TERCEIROS MOLARES

ORIENTADOR: PROF. DR. WALDYR ANTONIO JORGE  
PESQUISADOR: HENRIQUE CAMARGO BAUER

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

NOME \_\_\_\_\_ SEXO: M ? F ?  
 DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ DOCUMENTO IDENTIDADE N° \_\_\_\_\_  
 ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ COMPLEMENTO \_\_\_\_\_  
 BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_  
 CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONES: \_\_\_\_\_

2 – ESCLARECIMENTOS SOBRE A PESQUISA, RISCOS E BENEFÍCIOS ESPERADOS

Você esta sendo convidado(a) a participar da pesquisa “**Avaliação da analgesia preemptiva do ibuprofeno associado ou não a dexametasona em cirurgia de terceiros molares**”, que tem o objetivo de avaliar a redução de dor , inchaço e facilidade de abrir a boca quando se inicia o uso da medicação antiinflamatória antes do inicio da cirurgia e quando se associam as duas medicações (ibuprofeno + dexametasona). Esta pesquisa será coordenada pelo Prof. Dr. Waldyr Antônio Jorge (CROSP-11.945), coordenador de curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Faciais da Fundação para o Desenvolvimento Científico da Odontologia da Universidade de São Paulo.

O Ibuprofeno e a dexametasona como drogas analgésicas/antiinflamatórias vem sendo utilizadas há décadas tanto na odontologia quanto na medicina, e tem se mostrado eficientes e seguras, de forma que o objetivo desta pesquisa NÃO é testar uma nova droga mas apenas qual a forma mais eficiente de administrá-las. Habitualmente, prescreve-se o uso de antiinflamatórios apos o término da cirurgia. Em nossa pesquisa testaremos a administração pré operatória, comparada com a forma habitual para observar se há diferenças no controle da dor. Também testaremos se a associação das duas drogas (ibuprofeno + dexametasona ) é mais eficaz que apenas o ibuprofeno isolado.

Como já foi informado, você tem quatro dentes do ciso a serem extraídos, e isto será feito em duas cirurgias com intervalo mínimo de 4 semanas entre elas. Na primeira cirurgia serão removidos os dentes do ciso do lado direito (superior e inferior) e na segunda cirurgia os do lado esquerdo. Nas duas cirurgias será

administrado, aproximadamente uma hora antes do início, uma cápsula por via oral que poderá conter ou não as drogas ativas (ibuprofeno e dexametasona). Nem você nem o cirurgião saberão quando se está tomando o “verdadeiro” medicamento ou o “falso” denominado de placebo que não tem ação antiinflamatória. Depois de concluída a cirurgia, todos os medicamentos fornecidos serão “verdadeiros” sendo que além do antiinflamatório testado você receberá um analgésico potente chamado Tylex que poderá ser consumido conforme prescrição feita pelo Cirurgião, sempre que tiver dor.

### 3- CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro ter lido e entendido todas as informações contidas nesse termo, tendo tempo para pensar sobre o assunto e esclarecer minhas dúvidas. Sei que ainda poderei, a qualquer momento, me informar sobre os procedimentos da pesquisa e tirar dúvidas que eventualmente surgirem, pessoalmente ou por telefone com o Cirurgião-Dentista responsável pelo meu caso, com o pesquisador ou no próprio curso de especialização de cirurgia e traumatologia Buco Maxilo Faciais da FUNDECTO – USP (3091-7883). Fui informado(a) que, embora os riscos de participar dessa pesquisa sejam mínimos, na eventualidade de ocorrerem danos a minha saúde, haverá disponibilidade de assistência no Hospital Universitário da USP e na Faculdade de Odontologia da USP.

Eu \_\_\_\_\_, portador(a) do RG: \_\_\_\_\_, concordo em participar voluntariamente dessa pesquisa e sei que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto cause a interrupção do tratamento a que estou sendo submetido(a) ou qualquer outro tipo de prejuízo. Estou ciente de que os dados obtidos nos meus exames serão mostrados em publicações e eventos científicos sem que eu seja identificado(a). Declaro ter recebido cópia deste termo.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200 \_\_\_\_.

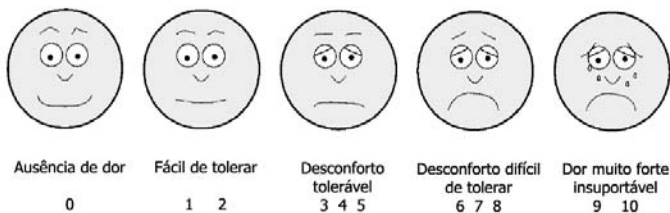
\_\_\_\_\_  
Assinatura da participante (sujeito da pesquisa)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador (Henrique Camargo Bauer)

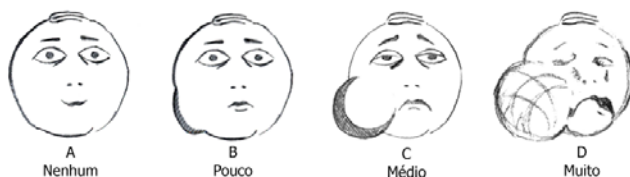
APÊNDICE B – Ficha de Controle

# Ficha de Controle

Escala Analógica Visual de Dor (VAS)



Escala de Edema (inchaço)



**\*Utilize as figuras para o preenchimento dos dados abaixo**

Dados do paciente	
Nome: _____	Gênero: F
Idade: _____	Raça: _____ Telefone: _____ celular: _____
Endereço: _____	n _____
Data: __/__/__	Atendente/cirurgião: _____

Escala Analógica Visual de Dor (VAS)	Escala de Edema (inchaço)
<p><small>*Considerando-se a figura acima, para cada hora de uma nota de 0 a 10</small></p> <p><i>Pré-operatório</i> <span style="float:right">Notas</span></p> <p>30 min _____</p> <hr/> <p><i>Pós-operatório</i></p> <p>1h _____</p> <p>2h _____</p> <p>3h _____</p> <p>6h _____</p> <p>9h _____</p> <p>12h _____</p> <p>24h _____</p> <p>48h _____</p> <p>72h _____</p>	<p>Observe a figura acima para marcar</p> <p>24h <input type="checkbox"/></p> <p>48h <input type="checkbox"/></p> <p>3 dia (72h) <input type="checkbox"/></p> <p>7 dia <input type="checkbox"/></p>

Usou Tylex para dor?  NÃO  SIM

Quantidade de comprimidos?

A dor passou com o analgésico?  NÃO  SIM

Dia	Hora	Quantidade (comp)

**Em caso de dor severa, muito forte, insuportável, nível 10, procure:**

Cirurgião-dentista: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_  
 Cirurgião-dentista: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_  
 Pesquisador: Henrique C. Bauer Fone: 9149-2534

Caso tenha sido submetido a cirurgia dos dois lados, qual lado causou m DIR  ESQ

APÊNDICE C – Controle Pesquisador

## Controle Pesquisador

Dados do paciente	
Nome: _____	Prontuário _____
Idade: _____ gênero M F Raça: _____	Telefone: _____ celular: _____
Endereço: _____	
Data: __/__/__	

Possui algum problema de saúde?	<input type="checkbox"/> doenças cardiovasculares <input type="checkbox"/> válvula cardíaca <input type="checkbox"/> uso de betabloqueadores (ex. propranolol) <input type="checkbox"/> problemas de tireoide <input type="checkbox"/> imunossupressão <input type="checkbox"/> diabetes melítus	<input type="checkbox"/> problemas hepáticos <input type="checkbox"/> problemas renais <input type="checkbox"/> úlcera péptica, gastrite <input type="checkbox"/> gravidez <input type="checkbox"/> fumante <input type="checkbox"/> asma
Algum outro problema de saúde?	Quais? _____	
Ingere álcool?	<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> socialmente <input type="checkbox"/> frequentemente
Faz uso de drogas?	<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	Quais? _____
Possui alguma dor crônica?	<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	Quais? _____
Faz uso contínuo de algum analgésico ou	<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	Quais? _____
Fez uso de algum medicamento nas últimas 24 horas?	<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	Quais? _____

Pré - operatório	Data __/__/__
Abertura bucal em mm	<input type="checkbox"/> Pré Op <input type="checkbox"/> PO 1 <input type="checkbox"/> PO 2 <input type="checkbox"/> PO 3
Cirurgião:	<input type="checkbox"/> E1 <input type="checkbox"/> E2 <input type="checkbox"/> A
Dente	<input type="checkbox"/> 18 <input type="checkbox"/> 28 <input type="checkbox"/> 38 <input type="checkbox"/> 48
Grau de impacção (Classificação de Pell & Gregory)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III
Medicação Pré-operatória	

Trans - operatório	Data __/__/__
Antissepsia	Extra-oral <input type="checkbox"/> Intra-oral <input type="checkbox"/>
Anestésico utilizado	Numero de tubetes: _____
Tempo de cirurgia:	Início: _____ Término: _____
Incisão	<input type="checkbox"/> Winter <input type="checkbox"/> Novak-Peter <input type="checkbox"/> Wassmund <input type="checkbox"/> Neumann
Odontosecção	<input type="checkbox"/> Longo eixo do dente <input type="checkbox"/> total da coroa <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> D parcial da coroa
Osteotomia	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Vestibular <input type="checkbox"/> Lingual <input type="checkbox"/> Distal
Acidentes	_____
Sutura	_____

Pós - operatório	Data __/__/__
------------------	---------------

Escala Analógica Visual de Dor (VAS)	Escala de Edema	Infecção
<i>Pré-operatório</i> 30 min _____ <hr/> <i>Pós-operatório</i> 1h _____ 2h _____ 3h _____ 6h _____ 8h _____ 12h _____ 24h _____ 48h _____ 72h _____	24h <input style="width: 100px; height: 40px;" type="text"/> 48h <input style="width: 100px; height: 40px;" type="text"/> 3 dia <input style="width: 100px; height: 40px;" type="text"/> 7 dia <input style="width: 100px; height: 40px;" type="text"/>	Presente NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> Presença de secreção NÃO <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/>

Usou Tylex 30 mg para dor?	<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	Quantidade de comprimidos? <input style="width: 50px;" type="text"/>
A dor passou com o analgésico?	<input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	
Medicação	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/>	

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



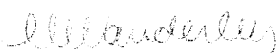
Universidade de São Paulo  
Faculdade de Odontologia  
Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER DE APROVAÇÃO**  
**FR – 277248**  
**Protocolo 124/2009**

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o protocolo de pesquisa "**Avaliação da analgesia preemptiva com ibuprofeno associado ou não à dexametasona em cirurgia de terceiros molares**", de responsabilidade do(a) Pesquisador(a) **Henrique Camargo Bauer**, sob orientação do Prof. Dr. **Waldir Antonio Jorge**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 11 de fevereiro de 2010.

  
Profa. Dra. Marcia Turolla Wanderley  
Coordenadora do CEP-FOUSP

2010/02/10  
clm