

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Fábio Luiz Munhoz

**USO PRÉ-OPERATÓRIO DE ROFECOXIB COMPARADO COM DICLOFENACO
DE SÓDIO EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA DE IMPLANTES
OSSEOINTEGRADOS. ESTUDO COMPARATIVO EM HUMANOS.**

**São Paulo
2004**

Fábio Luiz Munhoz

**USO PRÉ-OPERATÓRIO DE ROFECOXIB COMPARADO COM DICLOFENACO
DE SÓDIO EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA DE IMPLANTES
OSSEOINTEGRADOS. ESTUDO COMPARATIVO EM HUMANOS.**

Dissertação apresentada à Universidade de Santo Amaro, para obtenção do título de mestre, pelo programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de concentração em Implantodontia, sob a orientação do Prof. Dr. Alfredo Gromatzky

**São Paulo
2004**

B. B0122613
Class. V617.69
Cutter M932 W
Patri nº 3032
Tipo entrada DOACAS
Nota Fiscal
Data rec. 23/10/08
Preço
Origem WILSON C.
IMPLANTODONTIA

**Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca Dr. Milton Soldani Afonso – Campus I**

Munhoz, Fábio Luiz
M932e Uso pré-operatório de rofecoxib comparado com
diclofenaco de sódio em pacientes submetidos à cirurgia
de implantes osseointegrados. Estudo comparativo em
humanos / Fábio Luiz Munhoz. Orientação do Prof.
Dr. Alfredo Gromatzky. -- São Paulo: 2004.
84 p.

Dissertação (Mestrado). Área de Concentração em
Implantodontia. Universidade de Santo Amaro.

1. Inflamação 2. Antiinflamatórios não esteróides
3. Implantes dentários I. Título

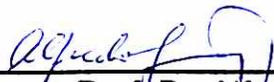
Fábio Luiz Munhoz

**USO PRÉ-OPERATÓRIO DE ROFECOXIB COMPARADO COM DICLOFENACO
DE SÓDIO EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA DE IMPLANTES
OSSEOINTEGRADOS. ESTUDO COMPARATIVO EM HUMANOS.**

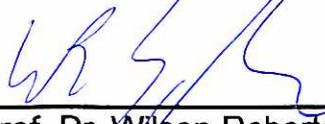
Dissertação apresentada à Universidade de Santo Amaro, para
obtenção do título de mestre, pelo programa de Pós-Graduação
em Odontologia. Área de concentração em Implantodontia, sob
a orientação do Prof. Dr. Alfredo Gromatzky

APROVADA EM __/__/__

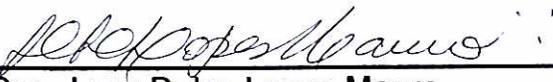
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Alfredo Gromatzky
Doutor em Periodontia pela Universidade de São Paulo – USP



Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk
Doutor em Periodontia pela Universidade de São Paulo – USP



Profa. Dra. Lucy Dalva Lopes Mauro
Doutora em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial pela Universidade de São
Paulo - USP

Média Final de Aprovação: _____

Menção: _____

DEDICATÓRIAS

Aos meus Pais **Alzira e Irapuan**, "Fico feliz quando olho para o céu e vejo entre as estrelas que brilham, duas representam vocês". Saudades....O meu eterno amor.

Ao meu filho, **Henrique**, razão da minha vida. Sua inocência despertou em mim o verdadeiro significado do amor, perdão e carinho. O amarei sempre.

A querida **Valéria (Ré)**, companheira de tantos anos, obrigado pela paciência e compreensão a mim dedicado. Serei eternamente grato.

A minha querida irmã **(Bé)**, pela dedicação e amor durante toda a minha vida. Sei que não mediu esforços pela minha realização profissional e pessoal. Obrigado por tudo.

Beto, (Bimbo), meu irmão do coração, onde estiver receba esta homenagem como símbolo da nossa amizade. Até um dia!

D. Myrthes e Sr. José, em muito contribuíram para que essa obra se realizasse. Muito Obrigado.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Alfredo Gromatzky**, pela sua generosidade, amizade e dedicação, que possibilitaram finalizar esta obra. Seu espírito paternal me transmitiu segurança e confiança.

Ao **Prof. Valdemir Correia Neri** – Diretor da Pós-Graduação UNISA, pelo auxílio e compreensão.

Ao **Prof. Dr. Godofredo Câmara Genofre Netto** – Diretor de Pesquisa UNISA, pelo incentivo e apoio à capacitação docente.

Ao **Prof. Dr. Nelson Villa** – Coordenador dos Cursos de Especialização e Aperfeiçoamento UNISA, pela amizade que tornou possível concluir essa obra.

Ao **Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk** – Coordenador do curso de Mestrado de Odontologia área de concentração em Implantodontia UNISA, grande mentor e exemplo de postura profissional e pessoal. Muito obrigado por esse breve convívio.

Ao **Prof. Dr. Paulo Bordini** – Diretor da Faculdade de Odontologia UNISA, pela amizade e apoio prestados nesta jornada.

Aos **Profs. Dr. Paschoal Laércio Armonia** – Prof. Titular Farmacologia UNISA, e **Dr. Guilherme Saraceni Junior** – Prof. Titular Fisiologia UNISA, saibam que o convívio, a amizade e a confiança contribuíram para minha chegada até aqui. Serão sempre meus grandes amigos.

À Merck Sharp & Dohme, na figura da **Dra. Vivian Lee**, por ter fornecido gentilmente informações e medicação utilizadas neste estudo.

A **Sabrina Lopez de Moraes** – Secretária da Pós-Graduação UNISA, e **Juliana Selma de Oliveira** – Secretária da Pós-Graduação UNISA, pela amizade e dedicação.

A **Luciana Cristina Costa** – Bibliotecária UNISA, pela sua generosidade e simpatia, que me ajudaram a finalizar esta obra.

A **Renata Santos da Silva** – Assistente Administrativa da Biblioteca UNISA, pela sua participação neste trabalho.

À Polícia Militar do Estado de São Paulo, nas figuras dos **Ten. Cel. Dent. PM Pedro Ferreira da Cunha Junior**, **Major Dent. PM Laércio Ribeiro de Paiva** e **Major Dent. PM Hélio Sampaio Filho**, pelo empenho e confiança em me ajudarem a concluir esta jornada.

À **Dra. Fânia Cristina dos Santos**, seu trabalho científico em muito auxiliou para elaboração deste estudo.

Ao Prof. Fernando Casemiro, pelo seu empenho e disponibilidade sempre presentes para a realização do trabalho estatístico.

Aos amigos Camilla de Freitas Carvalho, José Eduardo Gomes Cardim Rosselli, Luiz Macedo Mangueira, José Fábio G. Gastaldo, José Luiz de Lorenzo pela amizade e companheirismo sempre presentes. Muito obrigado.

A todos os Amigos do Curso de Mestrado da UNISA, a saudade já se faz presente. Nosso convívio foi exemplo de trabalho em grupo e troca de experiências.

**“QUEM SE ESFORÇA SEM JAMAIS PERDER A
ESPERANÇA CONSEGUE REALIZAR-SE
INFALIVELMENTE”**

SEICHO TANIGUCHI

RESUMO

O processo inflamatório é uma resposta imediata do organismo, que se estende por um determinado período e termina com a reparação do tecido. Para minimizar esse processo, criaram-se drogas chamadas AINES, que modulam o fenômeno inflamatório sem tirar a capacidade reparacional fisiológica. Quando a inflamação ultrapassa os benefícios gerados por ela, administra-se drogas antiinflamatórias. O objetivo deste trabalho é comparar a efetividade e tolerabilidade do Diclofenaco de Sódio com o Rofecoxib em cirurgias para colocação de implantes dentários. O estudo clínico foi conduzido com amostra de 40 indivíduos com idade média de 44 anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos, Diclofenaco de Sódio e Rofecoxib, e receberam um comprimido de 50mg de Diclofenaco de Sódio (n=20), três vezes ao dia, durante três dias, e um comprimido de 50mg de Rofecoxib (n=20), um ao dia, durante três dias. Todos os pacientes foram medicados com antibioticoterapia. As medicações foram iniciadas uma hora antes da cirurgia para permitir níveis sanguíneos satisfatórios. Para avaliar a efetividade das drogas em estudo, analisamos o comportamento da dor no período de 6, 8 12, 24, 48 e 72h, através de uma escala de dor (Lickert), com score de 0 a 4 pontos, avaliação global do medicamento após 72h, presença de edema, efeitos adversos e necessidade de medicação de resgate. Os resultados clínicos demonstraram que, em relação à intensidade da dor, Rofecoxib apresentou eficácia terapêutica semelhante ao Diclofenaco de Sódio. Para os efeitos adversos, Rofecoxib manifestou resultados melhores do que Diclofenaco de Sódio, com diferença estatisticamente significativa. Já para a redução do edema e para a necessidade de medicação de resgate não

houve diferença estatística significativa entre os medicamentos. Na avaliação global após 72h, os pacientes foram unânimes quanto à aceitação do Rofecoxib. Os efeitos terapêuticos das drogas estudadas coincidem com o constatado na literatura, em relação à inibição de COX 2 e os efeitos adversos da COX1.

Palavras-chave: Inflamação, Antiinflamatórios não-esteróides, Implantes Dentários.

ABSTRACT

Inflammatory processes are the immediate response of the body that lasts for a certain amount of time and ends with tissue repair. In order to minimize this process, drugs called NSAID were created in order to modulate inflammation without impairing the physiological repairing capability. When inflammation surpasses the benefits it generates, anti-inflammatory drugs are given. The objective of the present study is to compare the efficacy and tolerability of Sodium Diclofenac and Rofecoxib in teeth implant surgeries. The clinical trial was carried out with a sample of 40 individuals with an average age of 44 years. Patients were divided into two groups, Sodium Diclofenac and Rofecoxib, and received a 50mg tablet of Sodium Diclofenac (n=20), three times a day, for three days and a 50mg tablet of Rofecoxib (n=20), once a day, for three days. All patients received antibiotics. Drug intake began one hour before surgery in order to reach satisfactory blood levels. In order to evaluate the efficacy of study drugs, we analyzed the behavior of pain 6, 8, 12, 24, 48 and 72hs, through a pain scale (Lickert), with scores from 0 to 4, global evaluation of the drug after 72hs, presence of edema, adverse effects and need of rescue medication. Clinical results showed that, with respect to pain intensity, Rofecoxib presented therapeutic efficacy similar to that of Sodium Diclofenac. As to adverse effects, Rofecoxib had better results when compared to Sodium Diclofenac, with a statistically significant difference. Concerning edema reduction and the need for rescue medication, there was no statistically significant difference between the two drugs. In the global evaluation after 72h, patients unanimously accepted Rofecoxib. The therapeutic effects of the drugs studied corroborate findings in the literature in relation to COX 2 inhibition and the adverse effect of COX1.

Key words: Inflammation, Anti-Inflammatory Agents Non-Steroidal, Dental Implants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Grafico 1: Distribuição dos pacientes segundo a idade. Mostra os pacientes conforme a idade média de 44 anos..... 57
- Gráfico 2: Mostra a intensidade da dor nos períodos de 6,8,12,24,48 e 72 horas... 59
- Gráfico 3: Avaliação global dos medicamentos após 72h..... 60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 : Mostra os pacientes que perceberam dor após término da anestesia. Teste Exato de Fisher.....	58
Tabela 2: Efeitos adversos.....	60
Tabela 3: Edema. Teste Exato de Fisher.....	61
Tabela 4: Necessidade de medicação de resgate. Teste Exato de Fisher.....	61

LISTA DE ABREVIÇÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

5-HETE - 5,12 Ácido Hidroxiaaraquidônico

5 HT – Serotonina

AINES – Antiinflamatórios não esteróides

AMPC – Monofosfato de Adenosina Cíclico

CET – Cetoprofeno

COX - Cicloxigenase

COX 1 – Cicloxigenase 1

COX 2 – Cicloxigenase 2

CV – Cardiovasculares

DIC – Diclofenaco

H – Horas

IM – Intra-muscular

LPS – Lipopolissacarídeos

LTB4 – Leucotrieno B4

mg – miligramas

mg/dia – miligrama ao dia

mg/kg – miligrama por kilo

PAF – Fator de agregação plaquetária

PGE1 – Prostaglandinas do tipo E1

PGE2 – Prostaglandinas do tipo E2

PGI2 – Prostaglandinas do tipo I2

PGF2 – Prostaglandina do tipo F2

PGD2 – Prostaglandinas do tipo D2

pH – Concentração Hidrogeniônica

SNC – Sistema Nervoso Central

TC - Tempo de Coagulação

TP – Tempo de Protrombina

TS – Tempo de sangria

T.T.P.A. – Tempo de Tromboplastina Parcial

VAS – Escala Analógica Visual

SUMÁRIO

RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE ABREVIações, SIGLAS E SÍMBOLOS	
1 INTRODUÇÃO.....	16
2 PROPOSIÇÃO.....	19
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	20
3.1 Inflamação.....	20
3.2 Diclofenaco.....	25
3.3 Rofecoxib.....	47
4 MATERIAL E MÉTODO.....	54
4.1 Delineamento do estudo e materiais.....	54
4.2 Seleção dos pacientes.....	54
4.3 Esquema terapêutico.....	55
4.4 Avaliação da dor, avaliação global do medicamento, efeitos adversos, edema, medicação de resgate.....	55
4.5 Método de randomização.....	56
4.6 Método casuístico.....	56
5 RESULTADOS.....	57
6 DISCUSSÃO.....	62
7 CONCLUSÕES.....	68
REFERÊNCIAS.....	69
APÊNDICES.....	78

1 INTRODUÇÃO

Para melhor entender o mecanismo de ação das drogas antiinflamatórias é interessante descrever o fenômeno da inflamação e os eventos relacionados com Rofecoxib e Diclofenaco.

A inflamação é um complexo de alterações seqüenciais ocorridas nos tecidos, em resposta à lesão que pode ser causada por bactérias, trauma, substâncias químicas, calor ou qualquer outro mecanismo, fazendo com que haja aumento do fluxo sanguíneo local e também aumento da permeabilidade dos capilares, permitindo que grande quantidade de fluidos e proteínas passem para os tecidos (GUYTON, 1977).

Uma propriedade essencial dos tecidos dos animais é a capacidade de responder defensivamente a estímulos nocivos. A inflamação é um processo biológico peculiar, deflagrado por estímulos e evolui em direção a alguma conclusão eventual. Normalmente, a lesão tecidual produz uma série de eventos humorais e celulares aparentemente bem regulados, que levam à localização da lesão, remoção dos agentes nocivos, reparos da lesão física e restituição da função do tecido lesado. Portanto, a inflamação é claramente essencial para o bem-estar e até mesmo sobrevivência do hospedeiro. Sem as respostas inflamatórias, nós viveríamos com todas as feridas abertas do passado, um corpo incapaz de cicatrizar. A resposta inflamatória à lesão, entretanto, nem sempre é benéfica para o hospedeiro. Se a inflamação se torna crônica, pode provocar destruição progressiva em vez da reparação do tecido. Os eventos do processo inflamatório parecem ser iniciados e integrados por mediadores químicos, produzidos no local da lesão e freqüentemente

se considera que as drogas antiinflamatórias inibem a produção ou atividade de um ou mais desses mediadores (COOPER; DEJARDINS, 1989).

Segundo Helfenstein Jr. (2002), em 1991 ficaram estabelecidas duas formas de cicloxigenase, COX 1 e COX2 e a proporção de inibição:

- Inibidores preferencialmente de COX1 (Piroxicam, Tenoxicam, Indometacina, Naproxeno etc...),
- Aproximadamente eqüitativos (Diclofenaco, Ibuprofeno etc...),
- Seletividade parcial de inibição de COX2 (Meloxicam, Nimesulida etc...),
- Inibidores específicos de COX2 — bem mais conhecidos como COXIBS (Rofecoxib, Celocoxib, Etoricoxib, etc...).

A administração de antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) antes da cirurgia é mais efetiva, isso devido à inibição da produção de prostaglandinas no início do trauma cirúrgico, impedindo dessa maneira o desenvolvimento de hiperalgesia. O Rofecoxib, um inibidor seletivo de COX2, é efetivo quando administrado antes de cirurgia, promovendo período de analgesia mais longo, com menor utilização de analgésico opióide e menor intensidade de dor (REUBEN et al., 2002).

O Diclofenaco é uma droga pertencente ao grupo dos antiinflamatórios não-esteróides, capaz de inibir a formação das prostaglandinas, principais mediadores químicos responsáveis pelo processo antiinflamatório. Foi fabricado primeiramente no Japão, em 1974, e desde então já foi introduzido em 94 países (WILLKENS, 1985).

O Diclofenaco de Sódio apresenta, na sua forma estrutural, um grupo ácido fenilacético, um grupo amino secundário e um anel fenil contendo dois átomos de cloro (SALLMANN, 1985).

Após a descoberta dos Coxibs, em 1991, as Indústrias Farmacêuticas começaram a produzir uma droga segura via inibição de COX 2 (Rofecoxib), lançada no mercado em 1999 (MUKHERJEE; NISSEN; TOPOL, 2001).

Rofecoxib é efetivo na produção de efeitos antiinflamatórios e analgésicos e diminui as toxicidades gastrintestinais associadas com os inibidores de COX 1 (WEAVER, 2001).

Para entender os processos dinâmicos de um medicamento é necessário avaliar a farmacocinética, definida como a análise sistemática dos mecanismos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, que ocorrem após a administração da droga (KENDALL; THORNHILL; WILLIS, 1979).

Pretendemos neste trabalho estabelecer paralelo entre os efeitos do Rofecoxib com o Diclofenaco de Sódio no pós-operatório de procedimento cirúrgico de instalação de implantes dentários.

2 PROPOSIÇÃO

O presente trabalho avaliou comparativamente os medicamentos antiinflamatórios Rofecoxib e Diclofenaco de Sódio, em pacientes submetidos à cirurgia para instalação de implantes dentários, quanto ao:

1. Controle da dor,
2. Manifestação de efeitos adversos,
3. Necessidade de medicação de resgate,
4. Avaliação global dos medicamentos pelos pacientes,
5. Edema pós-operatório.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Inflamação

Inflamação é um processo defensivo local à agressão de agentes lesivos, caracterizado pela seqüência de fenômenos irritativos, vasculares, exudativos, degenerativos-necróticos e produtivos-reparativos, acompanhado ou não de reação geral do organismo.

O primeiro sinal da inflamação frente a fenômenos irritativos é a hiperemia. Os agentes irritativos desencadeiam modificações em alguns componentes teciduais (células, substância fundamental, líquido intersticial), dos quais liberam-se substâncias (mediadores químicos). Os mediadores químicos da inflamação agem sobre os tecidos e são responsáveis pelo início e manutenção dos demais fenômenos inflamatórios (BOGLIOLO; PEREIRA, 1981).

A inflamação caracteriza-se por uma resposta tissular que ocorre no tecido conjuntivo, daí ser considerada um fenômeno mesenquimático. Uma das características do mesênquima é a capacidade defensiva e responsiva a corpos ou substâncias estranhas. Entre as células mesenquimatosas devem ser salientados os mastócitos, os fibroblastos, as células do sistema reticuloendotelial e as células fagocitárias do sangue. Os vasos sanguíneos, as fibras colágenas e as fibras nervosas sensitivas e motoras são também partes integrantes do tecido conjuntivo. Diante disso, quando o organismo é lesado o tecido conjuntivo reage, determinando a resposta inflamatória, da qual participam praticamente todos os elementos do tecido conjuntivo. O agente flogogênico tem a propriedade de agir sobre

determinadas células, lesando-as e, com isso, provocam reação, expressa pela inflamação (DOUGLAS, 1988).

Carvalho (1989) constatou que a síntese de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos ou leucotrienos, em diferentes células, requer ácido araquidônico livre. A liberação do ácido araquidônico ocorre como consequência da estimulação específica de receptores da superfície celular e subsequente ativação da fosfolipase A2. O ácido araquidônico, uma vez liberado dos fosfolídeos das membranas celulares, é metabolizado por dois tipos distintos de enzimas: a cicloxigenase e a lipoxigenase. Pela cicloxigenase, os produtos metabólicos são prostaciclina, tromboxano e prostaglandinas (PGE2 e PGF2). Pela lipoxigenase, são o leucotrieno e 5HETE.

A prostaglandina E1 (PGE1) e a prostaglandina E2 (PGE2) atuam como intermediadoras da inflamação, sendo sintetizadas pela ativação do metabolismo fosfolipídico das membranas dos granulócitos (neutrófilos) e macrófagos durante a fagocitose. A PGE2 é uma das mediadoras da destruição dos tecidos periodontais em humanos. O índice de PGE2 em uma gengiva inflamada é o dobro daquele encontrado em tecidos saudáveis. Assim, as prostaglandinas podem aumentar a resposta inflamatória nos tecidos moles, causando o edema (LEITE et al., 1990).

As respostas vasculares e celulares da inflamação são mediadas pelos fatores químicos derivados do plasma ou células. Os plasmáticos seriam os sistemas complemento (C3a, C5a e C5b-9), cinina (bradicinina) e da coagulação/fibrinólise. Os celulares pré-formados seriam as histaminas (liberados pelos mastócitos), a serotonina (liberada pelas plaquetas) e as citocinas (produtos dos linfócitos e macrófagos). Outros mediadores, como o neuropeptídeo (substância P) liberado pelos mastócitos devido à sua degranulação, causam vasodilatação e

aumento da permeabilidade vascular. Já o óxido nítrico, liberado pelo endotélio vascular pelos macrófagos e outras células, provoca vasodilatação e é citotóxico. Os sintetizados seriam os produtos do ácido araquidônico (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano), formados pela ação da cicloxigenase, e leucotrieno, pela lipoxigenase. Esses mediadores químicos influenciam a evolução da resposta inflamatória (KUMAR; COTRAN; ROBINS, 1994).

Delfino e Mocelin (1995) mencionaram que as principais ações renais dos AINES são ditadas pela capacidade dos mesmos de bloquear a síntese renal de prostaglandinas. As PGI₂ e PGE₂ desempenham funções fisiológicas renais básicas, como vasodilatação renal, estimulação de renina, inibição da reabsorção de sódio, e antagonizam o efeito do hormônio antidiurético nos túbulos coletores.

Spangler (1996) relatou que existem duas formas de prostaglandina sintetase: a COX 1 e a COX 2. A COX 1 é responsável pela manutenção da síntese de prostaglandinas na mucosa gástrica, plaquetas e rins, e a COX2, pela produção de prostaglandinas nos tecidos inflamados. Dessa forma, os AINES, exibindo seletividade por COX 2, demonstram melhor eficácia e segurança quando comparados com os AINES não seletivos, que apresentam seletividade por COX 1. Com isso, os AINES, tendo ação preferencial por COX 2, são mais seguros do que os que mostram preferencial ação em COX 1. Contudo, não existe nenhuma afirmação que comprove a eficácia.

Vane e Botting (1996) realizaram uma revisão no mecanismo de ação das drogas antiinflamatórias em relação ao sistema prostaglandina. Este sistema é ativado pela fosfolipase A₂, que libera ácido araquidônico, substrato para cicloxigenase (COX ou prostaglandina H₂), e conduz para um aumento da produção de prostaglandinas. COX é uma enzima onde a inflamação representa uma das

pequenas condições, nas quais a PGE2 é o maior produto. A PGE2 é um potente vasodilatador, conseqüentemente resultando em eritema, característica observada num processo inflamatório agudo. A vasodilatação aumenta o fluxo de sangue através dos tecidos inflamados, causando o edema, sendo que a permeabilidade vascular é aumentada por agentes como a bradicinina e a histamina. A PGE2 também age sinergicamente com outros mediadores para produzir dor inflamatória. É considerada um potente agente pirético. Muitos outros produtos da COX têm sido detectados em lesões inflamatórias (PGF2, PGD2, prostaciclina e tromboxano A2). A prostaciclina é provavelmente o mais importante mediador em termos de sinais inflamatórios, sendo mais potente vasodilatador e agente hiperálgico do que a PGE2. A inibição de COX explica os efeitos terapêuticos (pela inibição de COX 2) e colaterais (pela inibição de COX 1) das drogas antiinflamatórias não-esteróides. Os antiinflamatórios, seletivos para inibir COX 2, são melhores por obter máxima eficácia antiinflamatória combinada com menor toxicidade. Os antiinflamatórios não-esteróides apresentam alta atividade contra COX 1 e podem ainda ser potentes contra as duas isoformas. Existem novos antiinflamatórios não-esteróides com alta atividade contra COX 2. A atividade de COX foi substancialmente aumentada por endotoxinas bacterianas em células monócitos de humanos (*in vitro*) e em macrófagos de ratos (*in vivo*). A COX 1 foi isolada em 1976 e está na maioria dos tecidos, agindo na síntese de prostaglandinas, que regula a atividade celular normal.

Tortamano (1997) avaliou que os períodos mais prolongados de dor e inflamação estão relacionados às reações que resultam da formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. As prostaglandinas não têm ação algógena direta, mas potencializam a atividade da histamina e da bradicinina. O tromboxano favorece a agregação plaquetária, sendo também vasoconstritor.

A prostaciclina favorece a fibrinólise, além de ser vasodilatadora e inibir agregação plaquetária. As prostaglandinas são substâncias com forte influência na participação do processo inflamatório. Elas aparecem nos líquidos e exudatos de 6 a 12h após a lesão, fato que possibilitaria utilizar os antiinflamatórios com certa margem de tempo após os procedimentos clínicos; isso, porém, se as prostaglandinas fossem os únicos mediadores químicos do processo inflamatório.

Andrade; Ranali; Volpato (1998) mencionaram que o mecanismo de hiperalgesia (sensibilização dos nociceptores) é ativado diretamente por histamina e bradicinina. Existem outros mediadores químicos que estimulam a sensibilização dos nociceptores. O termo hiperalgesia é o mais indicado para determinar este estado de sensibilização dos nociceptores, causado pela serotonina, liberada pelas plaquetas, prostaglandinas e leucotrienos, produtos do metabolismo do ácido araquidônico (derivado do ácido linólico, proveniente da dieta que, após ser ingerido, é esterificado como componente dos fosfolípidos das membranas celulares ou de outros complexos lipídicos). A lesão celular também ativa as células fagocitárias (macrófagos e neutrófilos) para liberar mais prostaglandinas diretamente no local inflamado ou gerar substâncias, como a interleucina-1 e o PAF (Fator Ativador de Plaquetas), que também geram hiperalgesia.

Fosslien (1998) atestou que os AINES convencionais inibem a síntese de prostaglandinas citoprotetoras através da COX 1 no sistema gastrointestinal. A inibição de COX 2 pelos AINES diminui a síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias, produzindo analgesia.

3.2 Diclofenaco

Rachid (1976) descreveu que o Diclofenaco de Sódio apresenta boa ação analgésica e antiinflamatória, além de baixa toxicidade, sendo que seu efeito terapêutico se faz sentir em tempo relativamente curto e se prolonga mesmo depois de suspensão a medicação.

Seda (1977), em um estudo sobre a eficácia e a tolerabilidade do Diclofenaco Sódico em reumatologia, analisou 270 pacientes. Foi administrado Diclofenaco de Sódio durante dez dias. O esquema terapêutico constou de uma dose inicial diária de 25mg três vezes ao dia, às refeições. Após cinco dias, foi aumentada para 100, 125 e 150mg/dia, em virtude de seu efeito terapêutico ter sido insuficiente no quinto dia. Conclui-se que a dose diária de 75mg para os casos de artrite reumatóide e reumatismo extra-articular é insuficiente. O Diclofenaco de Sódio, derivado do ácido aminofenilacético, é quimicamente diferente dos corticóides e dos antiinflamatórios não hormonais. Possui propriedades analgésicas e antiinflamatórias, conforme evidenciado em testes de farmacologia animal, e não produz efeitos teratogênicos ou tóxicos significativos.

Barbieri; Orzechowski e Rossi (1977) afirmaram que a atividade das drogas antiinflamatórias não-esteroidal resulta na inibição da síntese de prostaglandinas. Isto é baseado primariamente na comparação entre potência antiinflamatória *in vivo* e inibição da prostaglandina sintetase *in vitro*.

Menassé et al. (1978) relataram que a dosagem necessária de Diclofenaco de Sódio para produzir lesão gastrintestinal é oito vezes maior que a terapêutica e pode levar também à retenção de sódio e água. Existem vários compostos que resultam

da biotransformação do Diclofenaco de Sódio no homem. O derivado 4'-hidroxy (metabólito I) é o principal produto, sendo seis vezes mais efetivo que o Ácido Acetilsalicílico, porém 30 vezes menos que o próprio Diclofenaco de Sódio. Os efeitos antinociceptivos dos vários metabólitos de Diclofenaco de Sódio estudados são relativamente fracos. Dos quatro metabólitos, somente o metabólito I mostrou efeito antipirético. Nenhum deles apresentou pronunciado efeito na mucosa gastrintestinal no rato. A atividade farmacodinâmica do metabólito I (efeito antiinflamatório, analgésico e antipirético) é mais fraca que o Diclofenaco, porém maior que o Ácido Acetilsalicílico e Oxifenilbutazona. Isto contribui em parte pela manutenção do efeito terapêutico.

Ciccolunghi; Chaudri e Schubiger (1979) mencionaram que os efeitos adversos de Diclofenaco de Sódio ocorrem nos primeiros seis meses de tratamento sendo considerada uma droga efetiva e bem tolerada.

John (1979) pesquisou a farmacocinética e o metabolismo do Diclofenaco de Sódio em animais e no homem, e deduziu que, administrado via oral, o Diclofenaco de Sódio apresenta absorção completa, porém tal constatação não implica, necessariamente, que a quantidade absorvida seja total. Isso quer dizer que a droga pode sofrer metabolização ao longo da parede intestinal e/ou no fígado durante o processo de absorção. Cerca de 60% da droga administrada atingem a circulação sanguínea na sua forma inicial. O autor verificou, ainda, que altos níveis da droga concentraram-se nos rins e fígado, sendo que a bile apresentou a maior taxa da droga. Com isso, acredita-se que a excreção biliar seja o principal meio de eliminação do medicamento e seus metabólitos. Em geral, a completa eliminação do medicamento e seus metabólitos se processa de 4 a 6 horas. A rápida eliminação da droga necessita, portanto, de três administrações diárias. Em relação à interação

medicamentosa, o autor relatou que a taxa de excreção na bile foi significativamente maior na presença do Ácido Acetilsalicílico e que esta droga tem efeitos na farmacocinética do Diclofenaco de Sódio no homem.

Fowler (1979) afirmou que Diclofenaco de Sódio não afeta o metabolismo de carboidrato e o nível de insulina. O autor disse também que o tempo de sangramento, de coagulação, o fibrinogênio e os fatores de coagulação não foram afetados pelo Diclofenaco de Sódio 25mg por dez dias, porém houve um aumento mínimo no tempo de protrombina, de tromboplastina parcial e de agregação plaquetária. Em relação à interação medicamentosa com anticoagulantes, o autor mencionou que não houve necessidade de nova administração da droga e que utilizada com aspirina interage com Diclofenaco de Sódio, reduzindo sua biodisponibilidade.

Para Aylward et al. (1979), a administração de Diclofenaco de Sódio está, concomitantemente, associada ao aumento do nível de Triptofano livre e à diminuição da ligação do Triptofano com as proteínas plasmáticas, sendo estes efeitos mais acentuados quando aplicada dose de 50mg ao invés de 25mg. O aumento máximo da concentração de Triptofano livre e a diminuição da ligação com proteínas plasmáticas ocorrem ao mesmo tempo com o pico de concentração plasmática de Diclofenaco de Sódio. O Triptofano é um aminoácido precursor da síntese do neurotransmissor serotonina.

Ciucci (1979) estudou, durante quatro anos, reações adversas com o uso de Diclofenaco de Sódio em 194 pacientes. Encerrada a pesquisa, em dezembro de 1977, o autor observou que os efeitos adversos mais frequentes ocorreram no sistema gastrointestinal, com o surgimento, inclusive, de sintomas dermatológicos, e no SNC.

Cardoe e Fowler (1979) relataram que Diclofenaco de Sódio (Voltarol) 25mg, quatro vezes ao dia, e Ibuprofen (Brufen) 400mg, em quatro doses diárias, apresentam similaridades em relação ao alívio da dor.

Whittle et al. (1980) relataram que o maior problema encontrado com o uso de drogas não-esteróides é a alta incidência de irritação gástrica.

Lundstam et al. (1982) desenvolveram um estudo sobre inibição da prostaglandina sintetase com Diclofenaco de Sódio no tratamento de cólica renal em comparação com o uso de analgésico narcótico. Foram avaliados 66 pacientes com cólica renal aguda. Em 34 deles foi aplicada injeção intramuscular de Diclofenaco de Sódio 50 mg (Voltaren) e, em 32, 1 ml de Spasmofen (amplamente utilizado na Suécia para o tratamento de cólica renal). O efeito analgésico, 30 minutos após a injeção, foi assim avaliado: sem efeito, alívio parcial e completo. Alcançou-se alívio parcial ou completo 30 minutos depois da administração em 31 dos 34 pacientes do grupo Voltaren, e em 20 dos 32 tratados com Spasmofen. O efeito adverso mais comum foi sonolência (dez pacientes do grupo Voltaren e oito do Spasmofen). Três pacientes de cada grupo tiveram náuseas e um do grupo Voltaren e quatro do Spasmofen, tontura. Dois pacientes do grupo Spasmofen apresentaram outro efeito adverso (xerostomia) — nada foi registrado com o grupo Voltaren. Houve também uma leve queda da pressão sistólica em pacientes medicados com Diclofenaco de Sódio, que pode ser atribuída ao efeito farmacológico ou ao alívio da dor. A ausência deste fenômeno no grupo Spasmofen explica-se pelo fraco efeito terapêutico ou pela ação anticolinérgica. Os autores chegaram à conclusão que a injeção intramuscular de Diclofenaco de Sódio na inibição da prostaglandina sintetase foi mais efetiva no tratamento de cólica renal do que comumente usado com analgésico narcótico.

Menezes (1983) realizou um estudo em 110 ratos sobre a determinação das

atividades antiinflamatória e antimitótica *in vivo* dos antiinflamatórios não-esteróides Ibuprofen, Diclofenaco de Sódio e Fentiazac. Concluiu-se que numa análise geral o Diclofenaco de Sódio foi o antiinflamatório (atividade antiexudativa e antigranulomatosa) mais potente, seguido em ordem decrescente pelo Fentiazac e pelo Ibuprofen. Em relação ao efeito antimitótico, Diclofenaco de Sódio apresentou considerável efeito antiproliferativo. A eficácia do Diclofenaco de Sódio em inflamação crônica não pode ser explicada apenas pela inibição da biossíntese de prostaglandinas, mas também por outros mecanismos como inibição de enzimas colagenolíticas.

Martini et al. (1984) atestaram que uma dose de Voltaren 150 mg ao dia aumenta a concentração plasmática de Beta-endorfina. Isto pode indicar que a inibição de prostaglandina sintetase não é o único mecanismo de ação do Voltaren.

Ciba Geigy Limited (1984) comparou a cinética do Diclofenaco de Sódio com a de Potássio, administrados em solução, drágeas e supositórios. A performance de Diclofenaco de Potássio e de Sódio, em solução: os voluntários receberam doses únicas de 50mg de Diclofenaco de Potássio, que correspondem a 47,6mg de Diclofenaco de Sódio. A quantidade absorvida foi equivalente nos dois tratamentos. A performance de Cataflan e Voltaren em drágeas ou revestimento entérico: Diclofenaco de Potássio comprimidos, com revestimento açucarado, mostrou um tempo máximo de absorção em média de 30 minutos. O tempo máximo de Diclofenaco de Sódio comprimidos, com revestimento entérico, é de aproximadamente duas horas. A desintegração e a dissolução do revestimento entérico começam somente após a passagem dos comprimidos pelo estômago. Diclofenaco de Potássio em comprimidos (revestimento açucarado) desintegra no estômago, facilitando precocemente a absorção. As quantidades absorvidas nas

duas formulações parecem ser similares. A administração de Diclofenaco de Sódio com alimentação atrasa a absorção drasticamente.

Como outras drogas antiinflamatórias, Diclofenaco de Sódio interage com o ácido araquidônico e a enzima cicloxigenase mediando dessa maneira a formação de tromboxano, prostaglandina e prostaciclina (SCHOLER et al., 1985).

Ku et al. (1985) desenvolveram um novo mecanismo no qual os níveis de prostaglandinas e leucotrienos nas células inflamatórias podem ser regulados sem interferir com as enzimas cicloxigenase e 5-lipoxigenase. A produção dos ecosanóides é regulada pela liberação de ácido araquidônico da membrana fosfolipídica. Como os inibidores de cicloxigenase, os AINES não interferem na atividade da lipoxigenase *in vitro*. Porém, o Diclofenaco de Sódio exibiu um acentuado efeito inibitório na produção de leucotrienos e na liberação de ácido araquidônico, aumentando sua incorporação na membrana fosfolipídica. Baseado neste princípio, este mecanismo afeta a redistribuição do ácido araquidônico, resultando na redução dos níveis intracelulares livres.

Liauw et al. (1985) avaliaram os efeitos do Voltaren no metabolismo do ácido araquidônico em pacientes com artrite. Segundo os autores, os produtos da lipoxigenase, como 5-HETE e LTB₄, exercem um potente efeito quimiotático, agregação plaquetária e degranulação dos polimorfonucleares. Algumas evidências apontaram os efeitos dos AINES na inibição da síntese de prostaglandinas e também no redirecionamento do metabolismo do ácido araquidônico, levando ao aumento da produção de leucotrieno e ao acúmulo celular no local da inflamação. Porém, Voltaren, considerado um potente inibidor de cicloxigenase, mostrou-se recentemente um inibidor na produção de leucotrieno, através de um mecanismo de aumento da capturação de ácido araquidônico pela membrana fosfolipídica.

Os autores concluíram que o nível de Voltaren no fluido sinovial causa inibição da produção de prostaglandina E₂, sem redirecionamento na produção de leucotrieno.

Morris e Remtulla (1985) relatou um caso sobre eritema multiforme associado ao uso de Diclofenaco de Sódio em uma paciente de 70 anos, que começou a terapia com a droga de 50 mg, três vezes ao dia para tratar de uma osteoartrite. Depois de dois meses sem apresentar melhora, a medicação foi mudada para Piroxicam 20 mg/dia, sendo interrompida após um mês, devido ao aparecimento de dores abdominais. O Diclofenaco de Sódio foi, então, administrado novamente e, no quarto dia, surgiram efeitos colaterais, como edema de lábio, lesões dolorosas na boca, língua e palato, sensação de prurido, febre e irritação nas mucosas vaginal e retal. A medicação foi substituída por Prednisolona 40 mg/dia. Após 11 dias de internação, a paciente deixou o hospital. Os autores apontaram como possível causa para o surgimento de eritema multiforme o uso de Diclofenaco de Sódio. Outros fatos semelhantes, em razão da administração de AINES, foram relatados no estudo, sendo que um caso fatal foi associado ao uso de Diclofenaco de Sódio.

Henrikson; Thilander e Wahlander (1985) estudaram os efeitos analgésicos do Voltaren após cirurgia de terceiro molar inferior com osteotomia. O objetivo foi comparar Voltaren com a grande variedade de analgésicos. Foram selecionados 190 pacientes com idades variando entre 18 e 40 anos, divididos em dois grupos. O primeiro recebeu 100 mg de Voltaren (Diclofenaco de Sódio) antes da cirurgia, e, em seguida, 50 mg, de oito em oito horas, por cinco dias. Foi utilizado VAS (Visual Analogue Scale) para avaliação. Outro grupo recebeu comprimidos Treo comp, contendo Ácido Acetilsalicílico 500 mg, Cafeína 50 mg, Aprobarbital 20 mg, Fosfato de Codeína 10 mg — dois comprimidos, três vezes ao dia. Com relação à eficácia do tratamento, os autores atestaram que, durante os primeiros cinco dias, a dor e o

edema foram significativamente menores no grupo tratado com Voltaren do que no medicado com Treo comp. Em relação à tolerância, não houve diferença estatística entre os dois grupos. A conclusão a que chegaram é que Voltaren 100 mg, administrado antes da cirurgia, e 50 mg, de oito em oito horas, por cinco dias, aliviou a dor e reduziu o edema e a febre em proporção à medicação combinada (Treo comp).

Bálsamo (1986) fez um estudo clínico comparativo, duplo-cego com Diclofenaco de Sódio e Placebo, no tratamento da dismenorréia primária. A dismenorréia primária é a menstruação dolorosa, que aparece no período menstrual. A dor é seu principal sintoma (cólicas menstruais), mas pode ser acompanhada de manifestações extragenitais (náuseas, vômitos, cefaléia e outros). É chamada de dismenorréia primária quando ocorre na ausência de doença ginecológica e hoje existem evidências de que a quantidade excessiva de prostaglandinas no útero (endométrio) seria responsável pelos sintomas. Dessa forma, o uso de antiinflamatórios não hormonais para seu tratamento adquiriu suporte científico e o objetivo deste estudo foi verificar essa ação, utilizando o Diclofenaco de Potássio, potente inibidor da síntese das prostaglandinas, que apresenta ação analgésica, antiinflamatória e antipirética na sua apresentação supositório. Foram avaliadas 40 pacientes portadoras de dismonorréia primária, entre 17 e 30 anos. Vinte delas receberam Diclofenaco de Potássio (supositórios 75mg), duas vezes ao dia, durante 72 horas, e as outras 20, Placebo. Não foi permitida a utilização de analgésicos, antiespasmódicos, tranqüilizantes, nem hormônios que pudessem alterar o quadro clínico. A evolução da intensidade da dor, no primeiro grupo, segundo observou-se, foi significativamente melhor do que o grupo tratado com Placebo, logo nos primeiros 30 minutos. No que se refere à eficácia, a análise global, tanto do investigador

quanto do paciente, foi superior no grupo medicado com Diclofenaco de Potássio do que em relação ao que se utilizou do Placebo, nos três dias de tratamento. Quanto à incidência de efeitos adversos, não houve diferença estatística entre os dois grupos tratados com Diclofenaco de Potássio e com Placebo, demonstrando, assim, a segurança da medicação.

Siqueira; Potenza e Basta (1986) compararam, em um estudo duplo-cego, a eficácia analgésica e a tolerabilidade de dose única de Diclofenaco de Potássio, drágeas de 50mg, e Placebo no período pós-operatório (4h) de cirurgias odontológicas (extrações de terceiros molares inclusos e/ou impactados ou recessões de raízes residuais). A amostra consistiu de 44 pacientes de ambos os sexos e com idade variando de 18 a 57 anos. Foram colocados dois grupos com 22 pacientes cada um. A avaliação da dor foi feita no término do efeito anestésico (com dor pós-operatória) após a administração da medicação, nos seguintes períodos; 30, 60, 120 e 240 minutos. Na análise da eficácia terapêutica, o grupo tratado com Diclofenaco de Potássio apresentou uma diferença estatisticamente significativa em relação ao Placebo. O consumo de Paracetamol 500mg foi maior no grupo tratado com Placebo do que com Diclofenaco de Potássio e não houve nenhum relato de aparecimento de efeito colateral. O fenômeno inicial para a maioria das manifestações dolorosas consiste em estímulo nocivo ao tecido, resultando em sua destruição ou lesão. O traumatismo pode iniciar-se por processo patológico ou intervenção cirúrgica, tal como extração de dentes. A destruição celular resultante induz a liberação ou síntese de diversos mediadores químicos, principalmente as prostaglandinas. Os resultados avaliados do Diclofenaco de Potássio, na redução da dor, mostraram-se superiores aos do Placebo, somente nos períodos de 60 e 120 minutos após administração do medicamento, embora já tivesse ocorrido uma

tendência favorável depois de 30 minutos. O Diclofenaco de Potássio apresentou excelente tolerabilidade, não tendo sido relatado nenhum caso de efeito colateral.

Rosa et al. (1987) testaram a eficácia e a tolerabilidade do Diclofenaco de Potássio no tratamento de processos inflamatórios em um total de 4.027 pacientes portadores de afecções odontológicas. Os autores classificaram as afecções odontológicas em cinco grupos: endodônticas, dentárias, periodônticas, traumáticas e outras. Estudos clínicos com esta substância têm demonstrado que doses orais de 0,5 a 2,0mg/kg de peso corpóreo são eficazes terapeuticamente e muito bem toleradas. Recomendou-se Diclofenaco de Potássio, 50mg, por via oral, a cada oito horas, durante sete dias consecutivos. Medicamentos concomitantes, à exceção de antiinflamatórios não hormonais, foram permitidas e restritas ao necessário (antibióticos nos processos infecciosos, por exemplo). Os resultados apresentaram-se de acordo com os tipos de afecções: nas endodônticas, o tratamento foi eficaz em 94,8% dos casos; nas dentárias, em 94,7%; nas periodônticas, em 93,9%; nas traumáticas, em 95,4%; e nas alveolites, 94,4%. O presente estudo demonstra a eficácia do Diclofenaco de Potássio como antiinflamatório e analgésico, constituindo uma opção segura para o tratamento das afecções odontológicas, acompanhadas de processos inflamatórios e/ou dolorosos.

Valência Gutiérrez e Valência Gutiérrez (1987) fizeram um estudo comparativo entre Diclofenaco de Potássio versus Placebo e atestaram a eficácia do primeiro medicamento em pacientes com otite média aguda. O Diclofenaco de Potássio foi administrado em doses de 50mg no início e, posteriormente, 25mg três vezes ao dia, por cinco dias, e Placebo, duas unidades no início, e depois, uma, a cada oito horas. Todos os pacientes receberam amoxicilina 500mg três vezes ao dia. A amostra foi formada de dois grupos de 30 pacientes com otite média aguda.

De acordo com os autores, Diclofenaco de Potássio apresentou resultado superior ao do Placebo, no que se refere à diminuição do sintoma da dor, uma vez que nenhum paciente tomou medicação analgésica. Mesmo não sendo recomendável avaliar os resultados de um estudo quando o medicamento a ser analisado está sendo administrado concomitantemente com outro, os autores constataram excelente eficácia de Diclofenaco de Potássio junto ao antibiótico administrado.

Todd e Sorkin (1988) relataram que Diclofenaco é efetivo analgésico em patologias dental, cirurgia oral menor, pós-parto e cefaléia. As formas de administração podem ser oral, retal ou intramuscular, com pico plasmático entre 10 a 30 minutos. Com comprimidos de revestimento entérico, atinge-se o pico plasmático entre 90 a 150 minutos, podendo esse tempo ser retardado por alimentação entre 2h30 a 12h. Diclofenaco é um potente inibidor de prostaglandinas *in vivo* e *in vitro*, diminuindo dessa maneira a síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano. O Diclofenaco e seus metabólitos cruzam a barreira placentária e, em pequenas quantidades, podem ser encontrados no leite materno. A droga, por via oral, é eliminada principalmente pelo fígado e, subseqüentemente, pela urina. Efeitos colaterais ocorrem usualmente nos primeiros seis meses de tratamento, sendo mais freqüentes em idosos. Como outros AINES, problemas gastrintestinais são mais comuns, enquanto que sintomas no SNC e reações alérgicas ocorrem com menos freqüência. A administração oral não pode exceder a dosagem total diária de 150mg. A medicação Retard (liberação lenta) é indicada uma vez ao dia. O Diclofenaco não é recomendado para crianças menores de um ano de idade. Para gestantes lactantes, somente em casos de extrema necessidade. A administração oral de Diclofenaco 75mg a 100mg/dia não apresenta efeito significativo na adesividade plaquetária, número de plaquetas, tempo de protrombina

e tempo de sangramento em indivíduos saudáveis. Testes *in vitro* mostraram que a dissolução completa do comprimido de 100mg, com liberação lenta de Diclofenaco, leva aproximadamente 17 horas. O pico plasmático, depois da dose única de Diclofenaco com revestimento entérico 50 a 75mg, foi alcançado em duas horas.

Quando se administram 75mg de Diclofenaco intramuscular, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas entre 10 e 22 minutos. Depois de ser absorvido, o Diclofenaco liga-se a proteínas plasmáticas (99,7%), sendo que a meia-vida de eliminação é de uma a duas horas, com possibilidade de acúmulo no líquido sinovial. Menos de 1% é excretado pela urina na forma inalterada (CARVALHO, 1989).

Adams e Elly (1990) relatou que o efeito terapêutico de Voltaren 75mg é melhor do que Voltaren 50mg, sem diferença significativa dos efeitos adversos. O Diclofenaco de Sódio, além de ser um potente inibidor da síntese de prostaglandinas, age também inibindo os produtos da lipoxigenase.

Armonia e Tortamano (1990) afirmaram que a potência antiinflamatória de um medicamento está ligada à retenção hídrica e de sódio provocada por ele, não sendo, portanto, indicado em pacientes hipertensos.

Para Oliveira; Brito e Calil (1990), o Diclofenaco de Sódio Retard é um AINES que apresenta concentração sanguínea em média duas horas após a ingestão do medicamento, sendo completamente absorvido. O Diclofenaco liga-se às proteínas plasmáticas séricas em 99,7%. Cerca de 60% da dose administrada são excretados na urina, na forma de metabólitos, e menos de 1%, como substância inalterada. O restante da dosagem é eliminado como metabólitos, através da bile, nas fezes.

Petrillo et al. (1992), em um trabalho experimental comparativo entre diferentes Diclofenacos injetáveis, entenderam que estas drogas, sendo

antiinflamatórias, poderiam diminuir as defesas antiinfecciosas, inibindo a síntese das prostaglandinas e a resposta leucocitária.

Bakshi et al. (1992) realizaram um estudo comparativo do efeito analgésico — administrado em dose única (50mg) — de Diclofenaco de Sódio com revestimento entérico, Diclofenaco de Potássio (drágea) e Placebo em 151 pacientes com dor moderada e severa após extração de terceiro molar impactado. A observação foi feita por um período de seis horas. E tanto Diclofenaco de Sódio como o de Potássio levaram a uma redução significativa a partir de 15 minutos a duas horas, respectivamente. Os autores concluíram que ambas as formulações de Diclofenaco são eficazes no alívio da dor pós-operatória e que a droga é um potente antiinflamatório não-esteróide, que tem mostrado um pronunciado efeito analgésico quando utilizado em várias condições dolorosas agudas. A formulação mais comum usada de Diclofenaco de Sódio é de polímeros de revestimento com 50mg. O Diclofenaco de Potássio é um novo sal de antiinflamatório não-esteróide em forma de drágeas. O tempo para atingir o ponto máximo do nível plasmático é mais curto com Diclofenaco de Potássio (aproximadamente 45 minutos, quando comparado com tempo aproximado de duas horas de Diclofenaco de Sódio). Isso pode acontecer devido ao atraso na absorção do Diclofenaco de Sódio, em razão da presença do polímero de revestimento, que previne a dissolução do comprimido no estômago. A reação obtida com Diclofenaco de Potássio, no estudo, foi significativamente melhor do que a verificada no grupo tratado com Placebo, no que diz respeito ao alívio da dor. Quanto ao Diclofenaco de Sódio, houve um relativo atraso no começo do efeito analgésico, devido ao revestimento entérico. O Diclofenaco de Sódio foi significativamente melhor que o Placebo. Em relação à absorção e efeitos terapêuticos, a formulação sem revestimento entérico (drágeas

com revestimento açucarado — Diclofenaco de Potássio) é mais apropriada para muitas indicações. No estudo, ambas as formulações de Diclofenaco (Sódio e Potássio) demonstraram eficácia como analgésicos para tratamento de dor pós-cirúrgica, após extração de terceiro molar inferior impactado.

Hyrkas et al. (1992) avaliaram a prevenção da dor pós-operatória em dose única de Diclofenaco de Sódio. Para isso, foram selecionados 150 pacientes, submetidos à extração de terceiro molar inferior com osteotomia. Divididos em três grupos, os pacientes tomaram a medicação 20 minutos antes da cirurgia. O grupo A recebeu comprimidos de Diclofenaco liberação rápida (50mg), de liberação lenta (100mg) e injeção de Placebo (IM). O grupo B, Diclofenaco IM (50mg), comprimidos de Diclofenaco liberação lenta (100mg) e comprimidos de Placebo liberação rápida. O grupo C, comprimidos de Placebo liberação rápida, de liberação lenta e injeção de Placebo (IM). Os resultados mostraram que os pacientes do grupo A apresentaram alívio mais efetivo da dor nas primeiras quatro horas do que os demais. Após esse período, o alívio da dor foi comparável ao atingido com a combinação de injeção IM e comprimidos de liberação lenta (grupo B). A intensidade da dor nos três primeiros dias pós-operatório diferiu levemente entre os grupos A, B e C. Houve um pequeno aumento da intensidade da dor na primeira noite após a cirurgia. O número de analgésicos usados durante o dia da operação foi significativamente menor em pacientes administrados com Diclofenaco pré-operatório do que com Placebo. O total de pacientes que apresentaram efeitos colaterais no dia da cirurgia também foi menor nos grupos tratados com Diclofenaco do que com Placebo. Na avaliação feita pelos autores, o aumento da dor à noite pode estar relacionado a fatores como cansaço e baixo limiar da dor. O ato de falar e comer causam irritação da mucosa oral, resultando também em dor. Neste estudo, comprovou-se que a redução efetiva

da dor pós-operatória é possível com a administração via oral de dose única de Diclofenaco liberação rápida e lenta. Desde a descoberta da síntese de prostaglandinas, no processo de dor local, seu inibidor tem sido usado para a prevenção da dor pós-operatória. Dores severas são atingidas num período de 12h, porém o máximo de intensidade é atingido entre três a cinco horas. Começar com a medicação pós-operatória permite a síntese de prostaglandinas, sendo que o Diclofenaco pré-operatório inibiu o processo.

Hyrkas et al. (1993a) estudaram os efeitos da administração pré-operatória de Diclofenaco endovenoso na prevenção da dor pós-operatória. Foram selecionados 50 pacientes para remoção de terceiro molar inferior impactado, sendo homogêneos em relação à idade, grau de impacção e duração da cirurgia. Todos receberam 75mg de Diclofenaco de Sódio endovenoso e de Placebo (solução salina), 15 minutos antes da cirurgia. A análise da dor foi feita a cada 60 minutos, nas primeiras oito horas, e durante o primeiro e o segundo dias após a cirurgia, através da VAS (*Escala Analógica Visual*). O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia analgésica e a tolerância de uma dose única pré-operatória de Diclofenaco de Sódio endovenoso 75mg, na remoção do terceiro molar inferior impactado. Os resultados mostraram que a administração endovenosa de Diclofenaco promoveu maior alívio da dor em relação ao Placebo, nas primeiras três horas. A infusão endovenosa pré-operatória de Diclofenaco resultou numa adequada prevenção de dor, mas somente no período imediatamente após a cirurgia. Os autores atestaram a preconização de administração oral de antiinflamatórios não-esteróides rotineiramente, ao invés de via endovenosa. Quando administrado no pré-operatório, o Diclofenaco tem sido mais eficaz no alívio da dor do que o Placebo ou no pós-operatório, indicando que quanto mais cedo a inibição da inflamação, resultado de um trauma, melhor o alívio

da dor. A aplicação endovenosa pré-operatória da droga atinge mais rapidamente níveis plasmáticos no momento da intervenção cirúrgica. A infusão endovenosa de Diclofenaco de 75mg corresponde à dosagem oral diária recomendada de 150mg. A tolerância é maior após administração endovenosa do que a oral. Em cirurgia oral, a dor atinge a sua intensidade máxima de três a cinco horas após o procedimento cirúrgico, em razão da produção dos mediadores da dor e do declínio do efeito anestésico.

Hyrkas et al. (1993b) fizeram um estudo comparativo com pacientes medicados com dose única de Diclofenaco via oral, associada com dose única de medicação endovenosa de Metilprednisolona, em cirurgia de terceiro molar inferior impactado. Cada um dos 72 pacientes selecionados e divididos em dois grupos recebeu 50mg de Diclofenaco (drágea) e 100mg de Diclofenaco Retard, 20 minutos antes da cirurgia. Além disso, ao grupo A foi administrado Metilprednisolona 40 mg, e ao B, volume igual com solução salina, ambos antes da cirurgia. Os resultados mostraram que Metilprednisolona em combinação com Diclofenaco oral, antes da cirurgia, garantiu maior alívio da dor, comparando-se à administração só de Diclofenaco, nas primeiras quatro horas depois da intervenção cirúrgica. As seqüelas operatórias de terceiro molar inferior impactado, como dor, inchaço e perda da função, são provenientes da inflamação após trauma cirúrgico, sendo o objetivo da farmacoterapia minimizar a inflamação.

Hyrkas et al. (1994) compararam a eficácia da Bupivacaína e Lidocaína, associadas a Diclofenaco (150mg) em dose única, na prevenção da dor pós-operatória, em cirurgia de terceiro molar inferior impactado. Quando aplicou-se a combinação de Diclofenaco (150mg), antes da cirurgia, a analgesia pós-operatória foi mais satisfatória com Bupivacaína e Diclofenaco do que com Lidocaína e

Diclofenaco. A intensidade da dor atinge seu ponto máximo de três a cinco horas após o término da cirurgia (com efeito curto da anestesia). Teoricamente, isso deveria ser possível controlando o período de ação do anestésico e produzindo, dessa maneira, aumento da analgesia; ou seja, usando um anestésico com longa duração como Bupivacaína ou Lidocaína. Os autores formaram dois grupos com 22 pacientes cada um, submetidos à cirurgia para remoção de terceiro molar inferior impactado bilateral, envolvendo osteotomia. Cada paciente recebeu 50mg de Diclofenaco (comprimido) e 100mg de Diclofenaco Retard, 20 minutos antes da intervenção — na verdade, foram realizadas duas cirurgias —, e um tipo de anestésico local na primeira cirurgia, e outro, na segunda. Nos pacientes do grupo A foram aplicadas anestesia no nervo mandibular com Bupivacaína/Epinefrina, e nos do grupo B, Lidocaína/Epinefrina. Os autores concluíram que a administração de Bupivacaína na primeira cirurgia resultou em significativo aumento do alívio da dor, comparada ao uso de Lidocaína mais Diclofenaco. Os achados deste estudo mostraram que a utilização de anestésico de longa duração suprime a dor pós-operatória, quando administrado com Diclofenaco normal e Retard. De acordo com os resultados, a dor, depois da cirurgia, é minimizada pelo uso de anestésico de longa duração e administração pré-operatória de antiinflamatórios não-esteróides. Tal fato é explicado pelo bloqueio nervoso, causado pela Bupivacaína, pelo tempo da intensidade máxima da dor e pelo Diclofenaco, que, depois de absorvido, atinge concentrações plasmáticas antes que o anestésico tenha perdido efeito. Na opinião dos autores, é possível alcançar quase que totalmente o alívio da dor no período pós-operatório, combinando Diclofenaco normal e Retard com Bupivacaína, sem aumentar a incidência de efeitos colaterais.

Os antiinflamatórios não-esteróides estão indicados em processos

cl clinicamente relevantes onde a dor, o edema e a disfunção trazem desconforto ao paciente. É um erro usar antiinflamatórios em conjunto com antibióticos nos processos infecciosos. Nesse caso, a reação inflamatória constitui-se em defesa orgânica, tanto para evidenciar clinicamente a lesão quanto para limitar o processo. Mesmo potentes, antiinflamatórios não inibem o crescimento bacteriano, que determina a manutenção da irritação local. Todos os antiinflamatórios apresentam efeitos adversos comuns, presumivelmente devido à inibição da cicloxigenase. Os mais freqüentes são os distúrbios gastrintestinais, atribuídos à redução do efeito citoprotetor gástrico das prostaglandinas. A nefrotoxicidade relaciona-se com a inibição da prostaglandina renal, protetora contra efeitos vasoconstritores de angiotensina e catecolaminas. Os antiinflamatórios não-esteróides têm efeito antiurético, aumentando dessa maneira a volemia. Por essa razão, interferem nos medicamentos anti-hipertensivos. Podem apresentar também hepatotoxicidade e inibir a agregação plaquetária (WANNMACHER; FERREIRA, 1995).

Os antiinflamatórios não-esteróides têm como alvo a enzima cicloxigenase, que cataliza a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e também no endoperóxido cíclico do precursor tromboxano. As prostaglandinas dos tipos E e F aumentam a permeabilidade vascular, a migração de leucócitos e edema e intensificam os efeitos químicos dos mediadores químicos da inflamação, como a histamina, bradicinina e hidroxitriptamina (KVAM, 1996).

Brindgman; Gillgrass e Zacharias (1996) relataram que a dor decorrente de extração de terceiro molar inferior impactado é geralmente bem controlada durante as primeiras duas horas pós-operatórias, devido ao efeito anestésico. A liberação contínua de prostaglandinas, como também de outros mediadores químicos, provoca a dor pós-cirúrgica. O Diclofenaco tem um tempo de vida curto no plasma e a

administração de dose única (pré e pós-operatória) não é suficiente para suprir o período máximo de produção das prostaglandinas.

Naclério-Homem (1997) avaliou aspectos da hemostasia pós-uso de Cetoprofeno e Diclofenaco Potássico em pacientes normo-reativos com a necessidade de avulsão de terceiros molares inferiores e/ou impactados. Os exames analisados foram T.T.P.A, T.P, Retração do Coágulo e Contagem de Plaquetas, feitos antes da administração das drogas e após cinco dias do pós-operatório. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro recebeu 50 gotas (1mg/gota=50mg) de Cetoprofeno, duas horas antes do ato operatório, e outras 50, de oito em oito horas, no pós-operatório, a partir da primeira dose, durante um período de cinco dias. O segundo grupo recebeu 50 gotas (0,5mg/gota=25mg) de Diclofenaco Potássico em regime de dosagem igual ao primeiro. No quinto dia pós-operatório, de acordo com a autora, não foi registrada diferença entre as provas laboratoriais analisadas nos pacientes que fizeram uso do Diclofenaco. Também não houve constatação ou mesmo referência de pacientes com episódios hemorrágicos.

Naclério-Homem et al. (1997) realizaram uma análise comparativa entre Cetoprofeno e Diclofenaco de Potássio no controle da dor pós-exodontia, em 93 pacientes submetidos à cirurgia de terceiro molar inferior impactado. Foram colhidas amostras de sangue no pré-operatório para a realização dos seguintes exames laboratoriais: hematológico completo, dosagem de sódio e potássio, uréia e creatinina, provas de função hepática (transaminases glutâmico oxalacética TGO e glutâmico pirúvica TGP). Cinco dias após a intervenção e o emprego das drogas, os exames foram repetidos para avaliar as funções hepática e renal e, ainda, a intensidade da dor a cada ingestão do medicamento e ocorrência de sangramentos. Dividiram-se os pacientes em dois grupos: o CET, que recebeu, duas horas antes do

ato operatório, 50 gotas de Cetoprofeno e 50, de oito em oito horas, no pós-operatório, por um período de cinco dias; e o DIC, cujos pacientes foram medicados duas horas antes da cirurgia com 50 gotas de Diclofenaco de Potássio e outras 50, de oito em oito horas, após a intervenção, durante cinco dias. Os exames laboratoriais, segundo os autores, apontaram incidência extremamente pequena da hepatotoxicidade induzida por AINES. Considera-se, portanto, que essas drogas sejam responsáveis por lesões hepáticas. Pelos resultados laboratoriais, o Diclofenaco mostrou um potencial muito maior na elevação de enzimas hepáticas. Por essa razão, deve-se usar a droga com cautela. Os demais exames laboratoriais apresentaram resultados homogêneos. Os autores concluíram que ambas as drogas foram eficientes no controle da dor pós-operatória e, quando bem indicadas e prescritas por um curto período de tempo nas dosagens terapêuticas, têm efeitos colaterais previsíveis e controláveis. Quanto à ocorrência de sangramento, não houve resultados significativos. Estas drogas antiinflamatórias não enzimáticas apresentam sua metabolização no fígado e sua excreção nos rins. Daí a necessidade de avaliações de possíveis alterações presentes no pré-operatório ou que resultem do uso daqueles medicamentos. A dosagem de sódio e potássio também pode ser útil na detecção de pacientes com distúrbios renais. A literatura mostra que existe a possibilidade das drogas AINES aumentarem o TS e inibirem a agregação plaquetária.

Ostensen (1998) demonstrou que vários AINES, entre eles o Diclofenaco, passam através da barreira placentária. O autor mencionou um estudo da American Collaborative Perinatal Project, sobre o uso de AINES, no primeiro trimestre de gestação, onde constatou-se não haver aumento do risco de malformação congênita. Contudo, ficou comprovado que a exposição pré-natal aumenta o risco de

fechamento prematuro do ducto arterioso.

Ostensen e Ramsey-Goldman (1998) relataram que, usualmente, companhias farmacêuticas não recomendam às pacientes tomarem drogas anti-reumáticas durante a gravidez, devido à falta de investigação. Os autores concluíram que nenhuma droga é considerada absolutamente segura na gestação e, se indicada, os riscos e benefícios do medicamento devem ser explicados ao paciente, assim como ele deve estar envolvido com a decisão da terapêutica.

Idkaidek et al. (1998) afirmaram que Diclofenaco de Sódio é um ácido fraco com PH 7,4. É pouco solúvel em meio ácido, porém altamente solúvel em meio básico, comprovando, portanto, que o Ph afeta a solubilidade e a absorção do Diclofenaco de Sódio. Os autores também mencionaram que a absorção completa na forma de *enteric-coated* (revestimento entérico) leva sete horas e meia, maior ou igual a 95%; *sustained-release* (liberação gradativa), 24 horas, em 95%; e supositórios, quatro horas e meia. A biodisponibilidade da formulação supositório é baixa (55%), devido à eliminação da droga, pelas fezes, antes da completa absorção.

Fort (1999) disse que os efeitos adversos mais comuns dos antiinflamatórios não-esteróides, no trato gastrintestinal, incluem ulcerações, erosões, perfurações e hemorragias. Os antiinflamatórios contribuem para estas patologias, através de prostaglandinas E2 e I2, que normalmente servem para proteger a mucosa gastrintestinal da acidez do estômago. Nos rins, os efeitos renais dos AINES podem ser iniciados pela inibição da COX 1, alterando o nível de prostaglandinas, que desempenham funções renais fisiológicas importantes, como vasodilatadoras, efeitos sódio diurético (eliminação de sódio) e hemodinâmicos. A ingestão dos AINES resulta na retenção de sódio e outros efeitos fisiológicos e também prejudica

o gerenciamento da pressão sanguínea (talvez o sódio potencialize o efeito da adrenalina circulante, da vasoconstrição e também aumente a retenção de água pela alta concentração de sódio), especialmente em pacientes que tomam diuréticos e Beta bloqueadores. O tratamento com AINES pode ocasionar falência cardíaca congestiva em pacientes de risco para esta patologia. Nas plaquetas, a ação dos AINES apresenta a capacidade de prejudicar a hemostasia, levando, até, a uma hemorragia. As plaquetas normalmente contêm COX 1 que, sob estímulo apropriado, como lesão aos vasos sanguíneos, são capazes de mediar a síntese de tromboxano A₂ (TX₂), um metabólito do ácido araquidônico, que exerce as funções de vasoconstrição e agregação plaquetária, importantes na hemostasia. Os AINES podem inibir COX1 nas plaquetas e, conseqüentemente, comprometer tais funções. Estes efeitos são particularmente perigosos em pacientes que estejam ingerindo anticoagulantes ou em procedimentos cirúrgicos.

3.3 Rofecoxib

Ehrich et al. (1999), em um estudo sobre odontalgia pós-operatória de terceiro molar, relataram que a inibição da COX 2 é suficiente para produzir eficácia analgésica clinicamente significativa e que as prostaglandinas derivadas de COX 2 são mediadores importantes da dor pós-cirúrgica aguda. Os autores relataram que a eficácia analgésica de inibidores não-seletivos das isoformas da COX pode derivar principalmente da inibição da COX 2 por eles provocada.

Morrison et al. (1999) avaliaram a eficácia analgésica do Rofecoxib em cirurgia de terceiro molares. Os resultados deste estudo demonstraram que Rofecoxib 50mg exibiu efeito total analgésico, início do efeito analgésico e pico do efeito analgésico similares do Ibuprofeno 400mg. O autores concluíram que Rofecoxib foi efetivo no tratamento de dor pós-operatória de terceiro molar e que COX 2 está associado com dor em cirurgia odontológica.

Prasit et al. (1999) mencionaram que Rofecoxib (MK 966, Vioxx) exerce um potente agente antiinflamatório sem a toxicidade associada com os AINES não seletivos.

Catella-Lawson et al. (1999) estudaram os efeitos dos inibidores de COX 1 e COX 2 em indivíduos idosos normoreativos. Os autores relataram que a retenção aguda de sódio, causada por antiinflamatórios não-esteroidais, é mediada pela inibição de COX 2 (prostaciclina), enquanto que a depressão da taxa de filtração glomerular pela inibição de COX 1 (prostaglandina).

Langman et al. (1999) fizeram uma avaliação dos efeitos adversos no Trato Gastrointestinal Superior do Rofecoxib e os compararam aos AINES. Segundo os autores, as dosagens de 12,5mg e 25mg de Rofecoxib mostraram ser

terapeuticamente equivalentes, em termos de alívio dos sintomas da osteoartrite, às doses dos principais AINES comparados (Diclofenaco e Ibuprofeno). Os autores também relataram que Rofecoxib apresentou risco significativamente mais baixo de sangramento no Trato Gastrointestinal Superior em relação aos outros AINES.

Brater (1999) mencionou que a administração de antiinflamatórios não-esteroidais promove a diminuição tubular de PGE₂, aumentando, dessa maneira, a reabsorção de sódio; como também resulta em síndrome de Hipoaldosteronismo e Hiporeninemia, que se manifestam, clinicamente, por acidose renal tubular e Hipercalcemia.

Swan et al. (2000) estudaram os efeitos da inibição de Cicloxigenase 2 na função renal em pacientes idosos recebendo baixa dieta de sal. Os autores relataram que Rofecoxib, administrado em doses terapêuticas, inibe somente a isoforma COX 2, e que o efeito adverso mais comum dos tradicionais AINES (inibidores renais de COX 1 e COX 2) é a redução na taxa de filtração glomerular, fluxo sanguíneo renal e excreção de sódio e potássio. Esses efeitos podem levar à retenção de fluido, hipertensão, edema e hipercalcemia. Os autores concluíram que os efeitos dos inibidores de COX 2 na função renal são similares aos observados com os AINES não seletivos.

Morrison et al. (2000) realizaram um estudo sobre dor pós-extração de terceiro molar, com administração de Rofecoxib dose de 7,5mg a 500mg, Naproxeno 550mg, Ibuprofeno 400mg e placebo. A dor aguda é causada pelo aumento da síntese de prostaglandina, sendo o causador a COX 2, e os efeitos adversos, os inibidores de COX 1. O início do efeito analgésico foi de 45 minutos para dosagem de Rofecoxib 50mg. Os autores concluíram que a dose de 50mg de Rofecoxib não difere estatisticamente de doses superiores em relação à analgesia. A dosagem de

50mg de Rofecoxib demonstrou efeito analgésico comparável aos AINES (Naproxeno e Ibuprofeno), porém superior a Placebo.

Bombardier et al. (2000) realizaram um estudo comparativo para toxicidade de Rofecoxib e Naproxeno em pacientes com Artrite Reumatóide. Os autores relataram que os antiinflamatórios não-seletivos prejudicam primariamente o trato gastrointestinal, bem como as plaquetas, devido à inibição de COX 1. Já os seletivos para COX2 não inibem a agregação plaquetária. Como conclusão, os autores relataram que o uso de inibidores de cicloxigenase 2 resultou em significativa redução dos eventos gastrintestinais, quando comparado com Naproxeno.

Chang et al. (2001) fizeram um estudo comparativo de eficácia analgésica com dose única de Rofecoxib 50mg equiparada com codeína 60mg e acetaminofeno 600mg, em dor pós-operatória de terceiro molar. Foram selecionados 393 pacientes. A avaliação do início do efeito analgésico (45 minutos) foi similar entre as duas drogas. Rofecoxib apresentou resultado melhor que Codeína/acetaminofeno em seis horas. Os resultados em 24 horas foram semelhantes aos do período de seis horas. Os pacientes tratados com Rofecoxib apresentaram menos efeitos adversos.

Rofecoxib é um membro dos subgrupos dos AINES, conhecidos como inibidores da Cicloxigenase 2, tendo sido estudado em pacientes adultos e idosos, em condições dolorosas (disminorréia primária, dor aguda, dor aguda odontológica, cirurgia ortopédica e artrite reumatóide). Em termos de toxicidade renal, Rofecoxib não parece oferecer vantagens sobre os tradicionais AINES. Além disso, não afeta as plaquetas (tempo de sangramento e agregação plaquetária), ao contrário dos AINES (WEAVER, 2001).

Mukherjee; Nissen; Topol (2001) relataram um estudo sobre risco de eventos cardiovasculares associados com inibidores seletivos COX 2. Os autores concluíram

que os riscos estão presentes nos inibidores de COX 2 e que cuidados devem ser tomados na prescrição desses agentes em pacientes com propensão para morbidade cardiovascular.

Konstam et al. (2001) realizaram um estudo comparativo de Rofecoxib com AINES convencionais (Diclofenaco, Ibuprofeno e Nabumetona), AINES Naproxeno e placebo para eventos trombóticos cardiovasculares. Foram estudados mais de 28 mil pacientes, em 23 estudos, com osteoartrite, artrite reumatóide, doença de Alzheimer e lombalgia crônica. Os pacientes selecionados eram idosos, com 65 anos, ou tinham, principalmente, doença de Alzheimer. Conclusões: Rofecoxib não se associou a um número excessivo de eventos trombóticos CV, quando comparado com AINES não Naproxeno. Embora a taxa de eventos trombóticos CV entre Rofecoxib e Naproxeno tenha divergido significativamente, não fornece evidências suficientes para estabelecer os benefícios cardioprotetores potenciais do Naproxeno (500mg duas vezes ao dia).

Para Moore e Herch (2001), a vida média do Rofecoxib é de 17 horas. Os autores relataram que tanto COX 1 e COX 2 desempenham manutenção da função renal. Portanto, os mesmos cuidados devem ser tomados tanto para inibidores eletivos para COX2 quanto pelos AINES.

Reuben et al. (2002) avaliaram a eficácia analgésica do Rofecoxib pré ou pós-operatório em pacientes submetidos à menistectomia artroscópica. Os autores concluíram que a administração de Rofecoxib 50mg, antes da cirurgia, promove maior duração da analgesia pós-operatória, comparada com a administração da droga após o término da cirurgia.

Geba et al. (2002) relataram que muitos AINES são inibidores de COX 1 e 2 e estão associados com toxicidade gástrica, como perfuração, formação de úlcera e

sangramento gástrico, sendo que isso é devido à inibição dos prostanóides protetores. Os inibidores de COX 2 podem suprimir respostas patológicas sem toxicidade induzida, associada à inibição de COX 1. Rofecoxib inibe COX 2 e, portanto, reduz o risco de toxicidade gastrointestinal, relacionado aos inibidores de COX.

Chang et al. (2002) realizaram um estudo comparativo para eficácia analgésica de Rofecoxib (50mg dose única) e Diclofenaco de Sódio (50mg a cada 8 horas) e Placebo em dor pós-operatória (extração terceiro molares impactados). Foram selecionados 305 pacientes com idade média de 24 anos. A avaliação aconteceu ao longo de 8 horas e 24 horas após a administração da droga. E adotou-se o método de avaliação verbal descritiva. O início do efeito analgésico com Rofecoxib foi de 31 minutos contra 4 horas com Diclofenaco de Sódio e Placebo. Houve avaliação global em 8 horas e 24 horas. O estudo concluiu que Rofecoxib 50mg, para dor aguda, promove maior eficácia analgésica ao longo de 8 horas e 24 horas, o início do efeito de analgesia é mais rápido, o efeito máximo analgésico também e o período de ação é mais longo do que Diclofenaco de Sódio e Placebo. Os pacientes tratados com Rofecoxib apresentaram menor taxa de efeitos adversos.

Mylykangas-Luosujarvi et al. (2002) em estudo comparativo com Rofecoxib 12,5mg (uma vez ao dia) e Naproxeno 1.000mg (duas vezes ao dia), em pacientes com osteoartrite por seis semanas, demonstraram eficácia e início de ação similares, com superior tolerabilidade gastrointestinal do Rofecoxib.

Malmstrom et al. (2002) realizaram um estudo comparativo de Rofecoxib versus Celocoxib no tratamento de dor, após cirurgia de terceiro molar. Os 482 pacientes receberam dose única de Rofecoxib 50mg (151), Celocoxib 200mg (90), Celocoxib 400mg (151), Ibuprofeno 400mg (45) e Placebo (45). Os autores

concluíram que o efeito analgésico total de Rofecoxib 50mg foi superior ao Celocoxib 400mg e 200mg e similar ao Ibuprofeno 400mg.

Os inibidores de COX 2 aumentam o risco de infarto do miocárdio e outros eventos trombóticos, devido à alteração do balanço entre Prostaciclina e Tromboxano, sendo que o Naproxeno pode diminuir o risco para essa patologia. É prudente que indivíduos com alto risco para eventos trombóticos cardiovasculares, que necessitam de tratamento com inibidores de COX 2, tomem também Aspirina (GOLDSTEIN, 2002).

Hoherl et al. (2002) demonstraram que inibição de COX 2 atenua os efeitos cardiovasculares dos Lipopolissacarídeos. É sabido que a liberação de Lipopolissacarídeos de bactérias Gram Negativas no sangue (infecção) causa sérios efeitos adversos, como aumento da temperatura corpórea, diminuição da pressão sanguínea e falência multiorgânica. Neste estudo, utilizaram ratos tratados com injeção de LPS e Rofecoxib 20mg/kg, que foram sacrificados 5 horas após a administração. Os autores concluíram que a diminuição da pressão sanguínea (hipotensão) e aumento da taxa cardíaca (taquicardia), induzida pela LPS, foi ausente nos animais também tratados com Rofecoxib 2mg/kg e 20mg/kg).

A droga Rofecoxib 50mg é efetiva para tratamento de dor aguda odontológica, com regime de 50mg ao dia. Sua potência analgésica é similar a Ibuprofeno 400mg e maior que Placebo. Os efeitos adversos são significativamente baixos quando comparados com os AINES (JESKE, 2002).

Ahuja; Singh e Singh (2003) relataram que Rofecoxib é eliminado e metabolizado no fígado com vida-média de aproximadamente 17 horas. Os autores também mencionaram que a inibição de COX 2 resulta na retenção de sódio, enquanto que o declínio da Taxa de Filtração Glomerular é atribuído à inibição de

COX 1. Rofecoxib cruza a barreira placentária e pode causar fechamento prematuro do ducto arterioso no final da gestação.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo e material

Trata-se de um estudo clínico, não-cego, controlado e randomizado. Os implantes utilizados foram da Conexão Sistemas de Implantes e Prótese¹ e a medicação, Diclofenaco de Sódio 50 mg comprimidos², Rofecoxib comprimidos 50 mg³ e Amoxicilina 500 mg cápsulas⁴.

4.2 Seleção dos pacientes

Foram selecionados 40 pacientes com idade média de 44 anos, sendo 26 do sexo masculino e 14 feminino submetidos à cirurgia de implantes, com pelo menos dois ou mais implantes em cada intervenção com média ponderada de 2 a 8 implantes. Os pacientes passaram por avaliação através de anamnese e exames complementares (Tomografia, Hemograma, TS, TC e Taxa de glicose). Ficaram excluídos do estudo portadores de doenças renais, hepáticas, cardiopatas, hipertensos, desordens coagulopáticas e história de alergia ou de intolerância ao Rofecoxib ou Diclofenaco. O estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas da UNISA, em 2004.

¹ Implante Conect Cônico e Conect AR, Conexão Sistemas de Prótese, São Paulo - SP

² Diclofenaco de Sódio 50 mg, Polícia Militar do Estado de São Paulo Centro Farmacêutico, São Paulo - SP

³ Vioxx 50 mg, MSD, São Paulo - SP

⁴ Amoxicilina 500 mg, Polícia Militar do Estado de São Paulo Centro Farmacêutico, São Paulo - SP

4.3 Esquema Terapêutico

Os pacientes receberam medicação por via oral na forma de cápsulas, no caso do antibiótico, e comprimidos, dos antiinflamatórios. O antibiótico foi Amoxicilina 500mg, administrado de 8/8 horas, por um período de 5 dias. A medicação antiinflamatória foi Rofecoxib 50mg (n=20), administrado uma hora antes do ato operatório e a cada 24 horas, por um período de 3 dias, e Diclofenaco de Sódio 50 mg (n=20), uma hora antes da cirurgia, 8/8 horas, por 3 dias e medicação de resgate, Dipirona Sódica, Prometazina, Adifenina e Cloridratos, gotas (Lisador gotas, Laboratório Farmasa, São Paulo, SP).

4.4 Avaliação da dor, avaliação global do medicamento, efeitos adversos, edema, medicação de resgate

Os pacientes receberam um questionário científico de avaliação terapêutica, com escala do tipo Lickert (*score* 0-4), para avaliação da intensidade da dor (0= ausência de dor, 1= muito pouca dor, 2= pouca dor, 3= moderada dor e 4= intensa dor), percepção da sintomatologia dolorosa, após término da anestesia, avaliação global da resposta ao medicamento após 72 horas, relato de efeitos adversos e presença de edema. Os pacientes foram orientados a tomarem analgésico Lisador (gotas), caso houvesse necessidade, e mencionarem no relatório.

4.5 Método de Randomização

O método de randomização foi aleatório e realizado pelo pesquisador. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento e leram a Carta de Orientação. Os pacientes devolveram os questionários preenchidos na data da remoção de sutura (7 dias).

4.6 Método casuístico

Foram utilizados o programa Microsoft Excel, para o gerenciamento de dados, e, para a análise, o Teste exato de Fischer. Não se utilizou o Teste de qui-quadrado, devido ao tamanho pequeno da amostra.

5 RESULTADOS

A caracterização da amostra apresentada segue conforme a média da idade, percepção da sintomatologia dolorosa, intensidade da dor, avaliação global dos medicamentos, efeitos adversos, edema e necessidade de medicação de resgate.

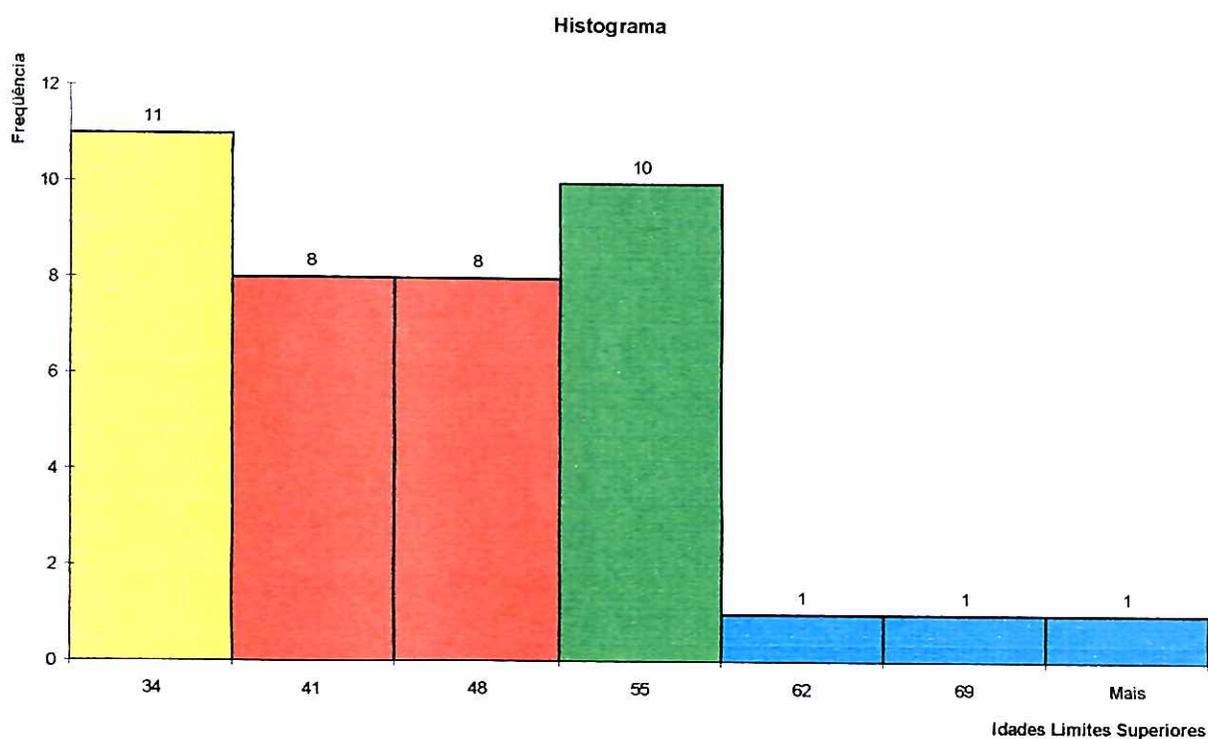


Gráfico 1: Distribuição dos pacientes, segundo a idade — média de 44 anos.

A tabela 1 mostra os pacientes que manifestaram dor, após o término da anestesia. Este teste estatístico permite concluir que, para o grupo estudado, a proporção de pacientes com dor no tratamento com Rofecoxib (65%) foi estatisticamente semelhante à proporção de pacientes com dor no tratamento com Diclofenaco (80%).

Características: O ensaio clínico, ou “Randomized Controlled Trial” (RCT),

também chamado de estudo de intervenção, é um "corte experimental", no qual dois grupos são selecionados aleatoriamente e são submetidos a tratamentos diferentes. No caso deste estudo, foram o ROFECOXIB x DICLOFENACO, seguidos para a avaliação do sucesso da intervenção e para a percepção da sintomatologia dolorosa após o término da anestesia.

Tabela 1: Mostra os pacientes que manifestaram dor, após o término da anestesia. Teste Exato de Fisher.

Drogas	Com Dor	Sem Dor	Total
ROFECOXIB	13	7	20
DICLOFENACO	16	4	20
Total	29	11	40

Teste exato de Fisher:

Valor p: 0,162463953 não existe diferença significativa para um nível de significância de 5%.

O gráfico 2 evidencia que os escores maiores da dor foram do grupo Diclofenaco de Sódio e os menores, do Rofecoxib, porém, não estatisticamente significativos para o mesmo intervalo de tempo.

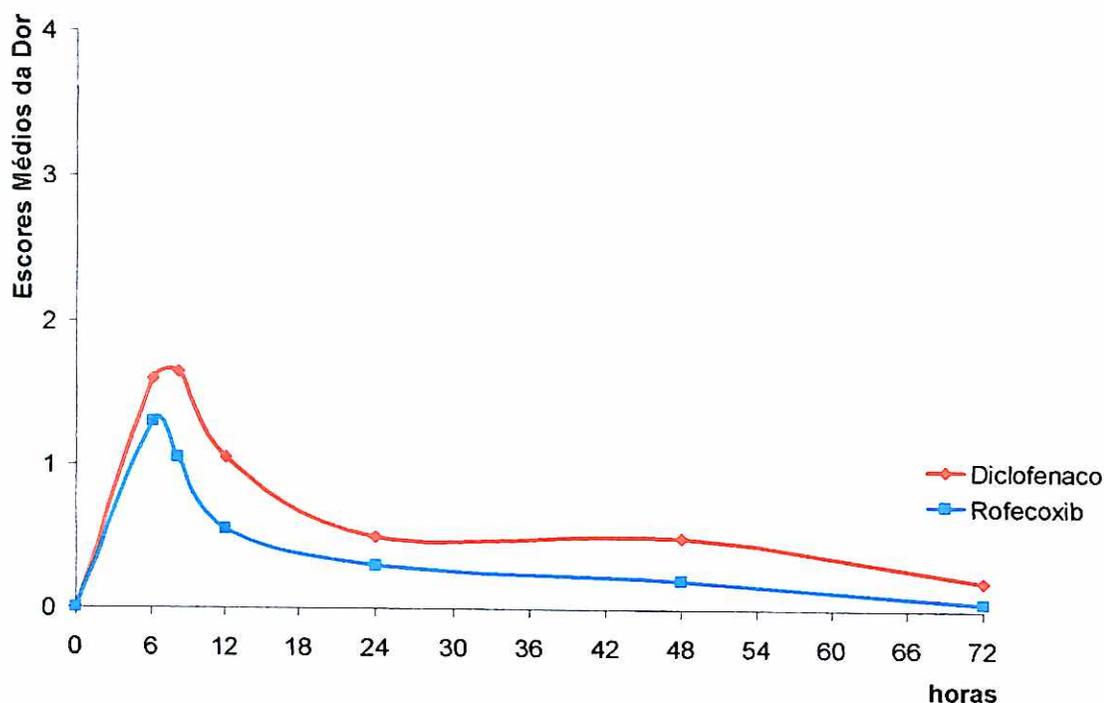


Gráfico 2: Mostra a intensidade da dor nos períodos de 6, 8, 12, 24, 48 e 72h.

Características: O ensaio clínico, ou *Randomized Controlled Trial* (RCT), também chamado de estudo de intervenção, é um “corte experimental”, no qual dois grupos são selecionados aleatoriamente e submetidos a tratamentos diferentes. No caso deste estudo, foram selecionados ROFECOXIB x DICLOFENACO, seguidos para a avaliação do sucesso da intervenção e para a percepção da sintomatologia dolorosa, após o término da anestesia.

Análise de Variância (ANOVA) valor p: 0,0000000027 e aplicado Teste de Tukey.

O gráfico 3 demonstra que os grupos dos pacientes responsivos (boa, muito boa e excelente) foram maiores para Rofecoxib do que Diclofenaco de Sódio.

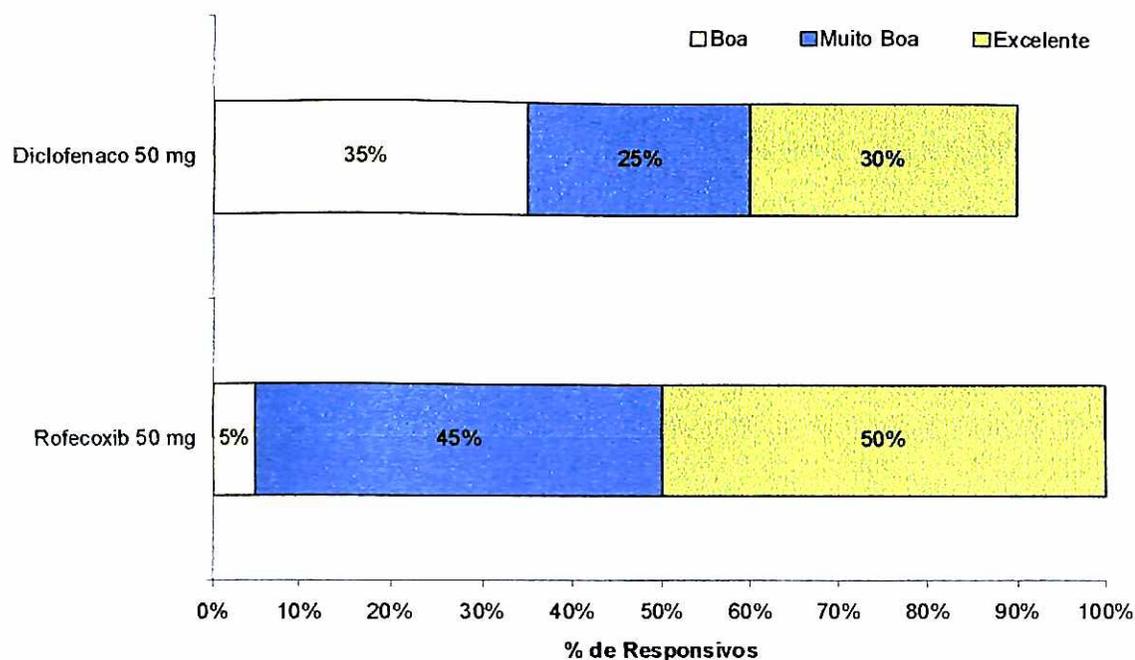


Gráfico 3: Avaliação global dos medicamentos após 72h

A tabela 2 mostra menor incidência de efeitos adversos do inibidor seletivo para COX 2.

Tabela 2: Efeitos adversos.

Efeito Adverso	Rofecoxib 50 mg	Diclofenaco 50 mg
Diarréia	5%	10%
Náusea	0%	5%
Dor na Região Rins	5%	0%
Sonolência	0%	5%
Cólica Intestinal	0%	10%

Nota-se que na Tabela 3 não houve diferença estatística nos grupos tratados com relação à incidência de edema, que foi de 75% para o grupo Rofecoxib, e 60% para Diclofenaco. Na tabela, “sim” para presença de edema e “não” para ausência.

Tabela 3: Edema. Teste Exato de Fisher.

Drogas	Sim	Não	Total
ROFECOXIB	15	5	20
DICLOFENACO	12	8	20
Total	27	13	40

Teste exato de Fisher:

Valor p: 0,16230389 não existe diferença significativa para um nível de significância de 5%.

Quanto ao item medicação de resgate, podemos observar clinicamente que o grupo do Diclofenaco utilizou mais analgésico (35%) do que Rofecoxib (15%) como complemento terapêutico. Na tabela, “sim” para utilização de medicação de resgate e “não” para não utilização. Os resultados não são estatisticamente significativos.

Tabela 4: Necessidade de medicação de resgate. Teste Exato de Fisher.

Drogas	Sim	Não	Total
ROFECOXIB	3	17	20
DICLOFENACO	7	13	20
Total	10	30	40

Teste exato de Fisher:

Valor p: 0,104254943 não existe diferença significativa para um nível de significância de 5%. Os resultados relativos mostram que 35% dos pacientes Diclofenaco de Sódio necessitaram de medicação de resgate e 15% para os pacientes do grupo Rofecoxib.

6 DISCUSSÃO

A dor pós-operatória decorrente da colocação de implantes é modelo para avaliação da eficácia analgésica de drogas antiinflamatórias em humanos.

Há muito tempo os AINES têm sido utilizados no tratamento de dor aguda e, cada vez mais, buscam-se drogas com capacidade antiinflamatória superior, com redução dos efeitos adversos.

Concordamos plenamente com Cooper e Dejardins (1989) sobre a importância da inflamação no mecanismo de reparação tecidual, que é um fator essencial para a sobrevivência do organismo, desde que os eventos caminhem para a resolução e não para um processo crônico com capacidade destrutiva.

Estamos de acordo também com Guyton (1978) sobre o processo inflamatório. Trata-se, segundo o autor, de uma série de alterações seqüenciais, resultado de um trauma qualquer, que leva ao aumento da circulação local e da permeabilidade dos capilares.

É de consenso que estes eventos são controlados por certas substâncias endógenas, produzidas pelas próprias células lesadas.

Salientamos as definições de Carvalho, 1989; Kumar; Cotran; Robins, 1994; Kvam, 1996) que essas substâncias, chamadas de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano e leucotrienos, são produtos do ácido araquidônico, proveniente dos fosfolípidos das membranas celulares, metabolizados por dois sistemas enzimáticos: a cicloxigenase e lipoxigenase.

No entanto, atualmente, sabe-se da existência de duas formas de enzimas: cicloxigenase 1, responsável pela manutenção da síntese de prostaglandinas na

mucosa gástrica, plaquetas e rins; e cicloxigenase 2, que produz prostaglandinas nos tecidos inflamados (SPANGLER, 1996; VANE; BOTTING, 1996).

Disso tudo, deduz-se que os mediadores químicos são responsáveis pelo desencadeamento do processo inflamatório. Para melhor entender esse mecanismo reacional fisiológico, deve-se avaliar o processo de interação com o receptor nervoso (nociceptor).

Assim, tão logo a histamina e a bradicinina sejam liberadas, ocorre um aumento da entrada de íons sódio no nociceptor, provocando o fenômeno doloroso de curta duração. Contudo, o mecanismo de hiperalgesia é consequência da ação de mediadores (serotonina, prostaglandinas e leucotrienos), que sensibilizam os receptores nervosos, devido ao aumento da concentração de íons cálcio e AMPC (Monofosfato de Adenosina Cíclico) (ANDRADE; RANALI; VOLPATO, 1998).

Observa-se que os principais mediadores químicos no processo inflamatório são as prostaglandinas (Wilkens, 1995), sendo que os AINES promovem a sua inibição (BARBIERI; ORZECOWSKI; ROSSI, 1977).

Tanto o Diclofenaco quanto o Rofecoxib pertencem a esse grupo de drogas antiinflamatórias não-esteroidais, diferindo na seletividade da Cicloxigenase 1 e 2.

Para Helfenstein Jr (2002), Diclofenaco é aproximadamente equitativo na proporção de inibição de COX 1 e COX 2, sendo o Rofecoxib inibidor específico para COX 2.

Contudo, a literatura mostra através dos estudos clínicos que Rofecoxib 50mg exibe atividade analgésica superior a Diclofenaco 50mg em dor aguda pós-operatória, assemelhando-se com Ibuprofeno. Em relação aos efeitos adversos, Rofecoxib exibe resultados significativos melhores em comparação com os AINES convencionais, como o Diclofenaco. Para Moore; Hersh (2001) e Ahuja; Singh e

Singh (2002), Rofecoxib apresenta vida média de 17 horas fato que explica sua posologia de um comprimido ao dia de 50 mg para dor aguda. Já para John (1979), Diclofenaco de Sódio apresenta vida média de 4 a 6 horas, necessitando, dessa maneira, várias administrações ao dia de 50mg para manter níveis sanguíneos satisfatórios, totalizando 150 mg ao dia.

Este estudo comparativo teve por finalidade contribuir para o maior conhecimento do uso de Rofecoxib e de Diclofenaco em cirurgias de Implantes, por se tratar de drogas com grande potencial analgésico e antiinflamatório. Já Rofecoxib, um potente inibidor de COX 2, reduz os efeitos adversos, resultado da ação sobre as prostaglandinas fisiológicas. Nossa amostra incluiu vários aspectos que discutiremos cada item, separadamente.

Verificamos conforme nosso trabalho que os pacientes que perceberam dor, após o término da anestesia foi menor no grupo tratado com Rofecoxib (65%) que no Diclofenaco (80%). Observa-se com isso o efeito terapêutico de Rofecoxib, resultado da inibição de COX 2 sobre as prostaglandinas dos tecidos inflamados. Spangler (1996) e Vane e Botting (1996) já haviam mencionado essa seletividade e acrescentaram que os efeitos adversos seriam decorrentes da inibição de COX 1. A resposta inflamatória é uma reação em cascata que participam desse processo vários mediadores químicos. De acordo com Tortamano (1997), as prostaglandinas são substâncias com forte influência na participação do processo inflamatório porém não são os únicos mediadores químicos envolvidos. Com base na premissa de Carvalho (1989); Leite et al., 1990; Kumar; Cotran; Robins (1994); Andrade; Ranali; Volpato (1998) e Vane; Botting (1996), vários são os mediadores químicos envolvidos neste processo, como as prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano, leucotrieno, histamina, bradicinina, sistema complemento, substância P, óxido

nítrico, interleucinas e PAF, influenciando dessa maneira a evolução da resposta inflamatória.

Em relação à intensidade da dor, nota-se que Rofecoxib mostrou ser mais eficaz do que Diclofenaco, tanto na intensidade quanto no alívio da dor ao longo de todo tempo de avaliação (6, 8, 12, 24, 48 e 72h), embora estes dados não sejam estatisticamente significativos. Esses achados coincidem com Chang et al. (2002) que conferiram ao Rofecoxib eficácia analgésica melhor que Diclofenaco de Sódio em cirurgia oral, porém com diferenças estatisticamente significativas. Com isso, concordamos com Reuben et al. (2002) e Hyrkas et al. (1992), ao mencionarem a importância da medicação a ser administrada antes da cirurgia, propiciando, dessa maneira, níveis sanguíneos satisfatórios no momento do trauma cirúrgico. Porém, para Provenza (2002) e Langman et al. (1999), a eficácia terapêutica dos AINES convencionais e dos Coxibs mostra-se equiparável no controle da inflamação e dor.

O nosso estudo também verificou que a necessidade de medicação de resgate foi maior para o grupo Diclofenaco (35%) do que para Rofecoxib (15%), embora estes resultados não sejam estatisticamente significativos. Estes dados coincidem com Chang et al. (2002), que também demonstraram similaridades na amostra estudada, porém com resultados estatísticos significativos, sendo que aqueles que fizeram uso do Rofecoxib receberam menos complementação analgésica do que com Diclofenaco.

Em relação à incidência de eventos adversos, nossos resultados mostraram maior ocorrência para o grupo Diclofenaco de Sódio, concordando com estudo de Langman et al. (1999), onde as alterações gastrintestinais foram menores para o grupo Rofecoxib. Por inibirem especificamente a Cox 2, os Coxibs poupam a Cox 1, isoenzima responsável pela produção de prostaglandinas fisiológicas.

Esses achados coincidem também com trabalhos realizados por Whittle et al. (1980); Lundstam et al. (1982) e Ciucci (1979) que relataram irritação gástrica e sonolência como efeitos adversos do Diclofenaco, sendo estes decorrentes dos inibidores de COX 1 (MORRISON et al. 2000). Em contrapartida, Menassé et al. (1978) mencionaram que Diclofenaco exige dosagem oito vezes maior que a terapêutica para produzir lesão gastrintestinal, sendo que Ciccolunghi; Chandri; Schubiger (1979) salientaram que os efeitos adversos começam seis meses após o tratamento com Diclofenaco. Esses dados conferem com os de Bálsamo (1986) e Siqueira et al. (1986), onde concluíram não haver diferenças entre Diclofenaco e Placebo quanto aos efeitos colaterais. Já para Weaver (2001) e Prasit et al. (1999), Rofecoxib diminui as toxicidades gastrintestinais associadas com os inibidores com COX 1, coincidindo com nosso trabalho onde nenhum dos pacientes do grupo Rofecoxib apresentou distúrbios gástricos. Segundo alguns autores como Moore e Hersh (2001); Swan et al. (2000) e Ahuja; Singh e Singh (2003), os Coxibs apresentam efeitos similares aos AINES convencionais na função renal, devido ao papel da COX 1 e COX 2. A inibição de COX 2 resulta na retenção de sódio enquanto que a inibição de COX 1, no declínio da Taxa de Filtração Glomerular. No estudo de Mukherjee; Nissen; Topol (2001), os inibidores de COX 2 apresentam morbidade para o aparelho cardiovascular. Como ressaltou Goldstein (2002), devido à alteração do balanço entre Prostaciclina e Tromboxano, os pacientes com propensão para eventos trombóticos, além dos inibidores de COX 2, devem tomar também aspirina, um potente inibidor da agregação plaquetária. Por outro lado, verificamos, conforme os trabalhos de Konstam et al. (2001), que Rofecoxib não se associou a número excessivo de eventos trombóticos, quando comparado a outro AINES em vários estudos clínicos, ressaltando a segurança da medicação.

Quanto à avaliação global do medicamento após 72 horas, os pacientes foram favoráveis para Rofecoxib. Com isso, os resultados revelaram que Rofecoxib pode ser uma boa opção terapêutica em cirurgias de implantes. A isso, concordamos com Ehrich et al. (1999), ao relatar que a inibição da COX 2 é suficiente para produzir eficácia analgésica e que as prostaglandinas derivadas de COX 2 são mediadores importantes da dor pós-cirúrgica aguda.

Ao discutirmos o aspecto do edema, os grupos tanto de Diclofenaco quanto de Rofecoxib mostraram-se menos efetivos na redução, uma vez que o mecanismo de ação dessas drogas é preferencialmente prostaglandinas via COX 1 E COX 2, pois sabe-se que a permabilidade capilar e o edema são decorrentes da ação principalmente dos macrófagos, liberadores de interleucinas e fator alfa de necrose tumoral.

As cirurgias de implantes atualmente são procedimentos rotineiros na prática clínica, e a ausência da dor pós-operatória é um fator preponderante para o sucesso. Portanto, a escolha dos AINES não coxibs ou seletivos para COX 2 resume-se em eficácia terapêutica e menos efeitos adversos.

Na prática clínica, as informações aqui obtidas poderão auxiliar o profissional da saúde no melhor atendimento aos pacientes submetidos à cirurgia de implante, tanto no controle da dor como na redução dos efeitos adversos, alcançando bom desempenho terapêutico.

7 CONCLUSÃO

Com base neste estudo é lícito afirmar que:

1. Rofecoxib promoveu analgesia estatisticamente semelhante ao Diclofenaco de Sódio em cirurgias de implantes.
2. A manifestação de efeitos adversos foi maior para o grupo Diclofenaco de Sódio.
3. A necessidade de medicação de resgate foi estatisticamente semelhante entre Diclofenaco de Sódio e Rofecoxib.
4. A aceitação dos pacientes do grupo Rofecoxib foi unânime após 72h.
5. Quanto ao edema, não houve diferenças clínicas importantes entre o Rofecoxib e Diclofenaco de Sódio.

REFERÊNCIAS⁵

ADAMS, M. E.; ELY, G. Comparison of Voltaren SR 75 mg twice daily with voltaren 50 mg EC three times daily in the treatment of moderate to severe osteoarthritis of the knee and hip. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, Trenton, v. 48, n. 3, p. 476-491, Sept. 1990.

AHUJA, N.; SINGH, A.; SINGH, B. Rofecoxib: an update on physicochemical, pharmaceutical, pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 55, n. 7, p. 859-894, July 2003.

ANDRADE, E. D.; RANALI, J.; VOLPATO, M. C. Uso de medicamentos na prevenção e controle da dor. In: ANDRADE, E. D. *Terapêutica medicamentosa em odontologia*. São Paulo: Artes Médicas, 1998. cap. 7, p. 45-64.

ARMONIA, P. L.; TORTAMANO, N. Analgésicos e antiinflamatórios. In: _____. *Como prescrever em odontologia*. São Paulo: Santos, 1990. cap. 4, p.14-23.

AYLWARD, M. et al. The influence of diclofenac sodium (Voltarol) on free, protein-bound and total plasma L-tryptophan in adult healthy male subjects. *Rheumatol. Rehabil.*, London, v. 2, p. 47-59, 1979. Suplemento.

BAKSHI, R. et al. A double-blind, placebo-controlled trial comparing the analgesic efficacy of two formulations of diclofenac in postoperative dental pain. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, Trenton, v. 52, n. 3, p. 435-442, Sept. 1992.

BÁLSAMO, S. B. Estudo clínico comparativo, duplo-cego com diclofenaco potássico versus placebo na dismenorréia primária. *J. Bras. Ginecol.*, Rio de Janeiro, v. 96, n. 8, p. 427-430, ago.1986.

BARBIERI, E. J.; ORZECOWSKI, R. F.; ROSSI, G. V. Measurement of prostaglandin E2 in an inflammatory exudate: effects of nonsteroidal antiinflammatory agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 201, n. 3, p. 769-777, June 1977.

BOGLIOLO, L.; PEREIRA, F. E. L. Inflamações. In: Bogliolo, L. *Patologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981. cap. 6, p. 88-113.

⁵ De acordo com a NBR 14724 e NBR 6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), 2002. Abreviaturas dos Periódicos segundo "Index to Dental Literature" e SECS (Seriados em Ciências da Saúde).

BOMBARDIER, C. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 343, n. 21, p. 1520-1528, Nov. 2000.

BRATER, D. C. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am. J. Med.*, New York, v. 107, n. 6A, p. 65S-71S, Dec. 1999.

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

CARDOE, N.; FOWLER, P. D. Diclofenac sodium (Voltarol): a double-blind comparative study with ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Rehabil.*, London, v. 2, p. 89-99, 1979. Suplemento.

CARVALHO, W. A. Analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989. cap. 45, p. 406-542.

CATELLA-LAWSON, F. et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 289, n. 2, p. 735-741, May 1999.

CHANG, D. J. et al. Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative dental pain: a double-blind, randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial. *Clin. Ther.*, Princeton, v. 23, n. 9, p. 1446-1455, Sept. 2001.

CHANG, D. J. et al. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enteric-coated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin. Ther.*, Princeton, v. 24, n. 4, p. 490-503, Apr. 2002.

CIBA GEIGY LIMITED. **Diclofenac-Na and Diclofenac-K. Pharmacokinetic characteristics after administration in solution, as suppositories or as tablets** Report B 94. Basle: 1984. 26p.

CICCOLUNGI, S. N.; CHAUDRI, H. A.; SCHUBIGER, B. I. The value and results of long-term studies with diclofenac sodium (Voltarol). *Rheumatol. Rehabil.*, London, v. 2, p.100-115, 1979. Suplemento.

CIUCCI, A. G. A review of spontaneously reported adverse drug reactions with diclofenac sodium (Voltarol). **Rheumatol. Rehabil.**, London, v. 2, p. 116-21, 1979. Suplemento.

COOPER, S. A.; DESJARDINS, P. J. Analgésicos de ação periférica (não-opioides). In: NEIDLE, E. A.; YAZIELA, J. A. **Farmacologia e Terapêutica para Dentistas**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989. cap. 21, p. 236-255.

DELFINO, V. D. A.; MOCELIN, A. J. Efeitos renais adversos dos anti-inflamatórios não hormonais: uma abordagem prática. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 17, n. 4, p.199-205, 1995.

DOUGLAS, C. R. Fisiopatologia da inflamação. In: _____. **Fisiologia Aplicada à Prática Odontológica**. São Paulo: Pancast Editorial, 1988. cap. 76, p. 1061-1084.

EHRICH, E. W. et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v. 65, n. 3, p. 336-347, Mar. 1999.

FORT, J. Celecoxib, a COX-2--specific inhibitor: the clinical data. **Am. J. Orthop.**, Houston, v. 28, n. 3, p.13-18, Mar. 1999. Suplemento.

FOSSLIEN, E. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal system. **Ann. Clin. Lab. Sci.**, Philadelphia, v. 28, n. 2, p. 67-81, Mar.-Apr. 1998.

FOWLER, P. D. Diclofenac sodium (Voltarol): drug interactions and special studies. **Rheumatol. Rehabil.**, London, v. 2, p. 60-68, 1979. Suplemento.

GEBA, G. P. et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 1, p. 64-71, Jan. 2002.

GOLDSTEIN, M. R. Cyclooxygenase-2 inhibitors and myocardial infarction. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 162, n. 22, p. 2639-2642, Dec. 2002.

GUYTON, A. C. Células sanguíneas, imunidade e coagulação sanguínea. In: _____. **Fisiologia Básica**. 2.ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1977. parte 2, cap. 5, p.36-46.

HELFENSTEIN JR., M. Acompanhamento das dores aguda e crônica. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL, 2002, Campinas. **A arte terapêutica no âmbito das enfermidades reumáticas**. Campinas: BG Cultural, 2002. p. 4-7.

HENRIKSON, P. A.; THILANDER, H.; WAHLANDER, L. A. Voltaren as an analgesic after surgical removal of a lower wisdom tooth. **Int. J. Oral Surg.**, Copenhagen, v. 14, n. 4, p. 333-338, Aug. 1985.

HOCHERL, K. et al. Cyclooxygenase-2 inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced cardiovascular failure. **Hypertension**, Dallas, v. 40, n. 6, p. 947-953, Dec. 2002.

HYRKAS, T. et al. Postoperative pain prevention by a single-dose formulation of diclofenac producing a steady plasma concentration. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 50, n. 2, p. 124-127, Feb. 1992.

HYRKAS, T. et al. A comparison of diclofenac with and without single-dose intravenous steroid to prevent postoperative pain after third molar removal. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 51, n. 6, p. 634-636, June 1993.

HYRKAS, T. et al. Preoperative intravenous diclofenac for postoperative pain prevention in outpatients. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, London, v. 31, n. 6, p. 351-354, Dec. 1993.

HYRKAS, T. et al. Effective postoperative pain prevention through administration of bupivacaine and diclofenac. **Anesth. Prog.**, Bronx, v. 41, n.1, p. 6-10, 1994.

IDKAIDEK, N. M. et al. Determination of the population pharmacokinetic parameters of sustained-release and enteric-coated oral formulations, and the suppository formulation of diclofenac sodium by simultaneous data fitting using NONMEM. **Biopharm. Drug Dispos.**, Chichester, v. 19, n. 3, p. 169-174, Apr. 1998.

JESKE, A. H. Selecting new drugs for pain control: evidence-based decisions or clinical impressions? **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 133, n. 8, p. 1052-1056, Aug. 2002.

JOHN, V. A. The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium (Voltarol) in animals and man. **Rheumatol. Rehabil.**, London, v. 2, p. 22-37, 1979. Suplemento.

KENDALL, M. J.; THORNHILL, D. P.; WILLIS, J. V. Factors affecting the pharmacokinetics of diclofenac sodium (Voltarol). **Rheumatol. Rehabil.**, London, v. 2, p. 38-46, 1979. Suplemento.

KONSTAM, M. A. et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. **Circulation**, Dallas, v. 104, n. 19, p. 2280-2288, Nov. 2001.

KU, E. C. et al. Effects of diclofenac sodium on arachidonic acid metabolism. **Agents Actions Suppl.**, Basel, v.17, p. 189-193, 1985.

KUMAR, V.; COTRAN, R. S.; ROBINS, S. L. Inflamação aguda e crônica. In: _____. **Patologia Básica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. cap. 2, p. 21-50.

KVAM, D. C. Drogas antiinflamatórias e anti-reumáticas. In: CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 43, p. 435- 448.

LANGMAN, M. J. et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. **JAMA**, Chicago, v. 282, n. 20, p.1929-1933, Nov. 1999.

LEITE, V. M. et al. Antiinflamatórios não-esteróides no tratamento da doença periodontal / Non steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of periodontal disease **Rev. Inst. Ciênc. Saúde**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 1-4, jul.-dez. 1990.

LIAUW, H. L. et al. Effects of Voltaren on arachidonic acid metabolism in arthritis patients. **Agents Actions Suppl.**, Basel, v. 17, p.195-199, 1985.

LUNDSTAM, S. O. et al. Prostaglandin-synthetase inhibition with diclofenac sodium in treatment of renal colic: comparison with use of a narcotic analgesic. **Lancet**, London, v. 1, n. 8281, p. 1096-1097, May. 1982.

MALMSTROM, K. et al. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single-center, randomized, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled, parallel-group, single-dose study using the dental impaction pain model. **Clin. Ther.**, Princeton, v. 24, n. 10, p. 1549-1560, Oct. 2002.

MARTINI, A. et al. Diclofenac increases beta-endorphin plasma concentrations. **J. Int. Med. Res.**, Northampton, v. 12, n. 2, p. 92-95, 1984.

MENASSE, R. et al. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. **Scand. J. Rheumatol. Suppl.**, Stockholm, n. 22, p. 5-16, 1978. Suplemento.

MENEZES, M. R. D. **Determinação das atividades antiinflamatórias e antimitótica "in vivo" dos antiinflamatórios não-esteróides Ibuprofen, Diclofenaco Sódico e Fentiazac.** 1983. 149 f. Dissertação (Mestrado em Diagnóstico Oral) – Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 1983.

MOORE, P. A.; HERSH, E. V. Celecoxib and rofecoxib. The role of COX-2 inhibitors in dental practice. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 132, n. 4, p. 451-456, Apr. 2001.

MORRIS, B. A.; REMTULLA, S. S. Erythema multiforme major following use of diclofenac. **CMAJ**, Ottawa, v. 133, n. 7, p. 665, Oct. 1985.

MORRISON, B. W. et al. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. **Clin. Ther.**, Princeton, v. 21, n. 6, p. 943-953, June 1999.

MORRISON, B. W. et al. The optimal analgesic dose of rofecoxib: Overview of six randomized controlled trials. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 131, n. 12, p. 1729-1737, Dec. 2000.

MUKHERJEE, D.; NISSEN, S. E.; TOPOL, E. J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. **JAMA**, Chicago, v. 286, n. 8, p. 954-959, Aug. 2001.

MYLLYKANGAS-LUOSUJARVI, R. et al. Comparison of low-dose rofecoxib versus 1000 mg naproxen in patients with osteoarthritis. Results of two randomized treatment trials of six weeks duration. **Scand. J. Rheumatol.**, Stockholm, v. 31, n. 6, p. 337-344, 2002.

NACLÉRIO-HOMEM, M. G. **Avaliação da correlação da ação iatrogênica causada pelo cetoprofeno e pelo diclofenaco potássico com os valores de alguma provas laboratoriais de uso em cirurgia odontológica aferitivas da hemostasia.** 1997. 71 f. Tese (Livre-docência) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1997.

NACLÉRIO-HOMEM, M. G. et al. Controle da dor pós exodontia: estudo randomizado entre cetoprofeno e diclofenaco potássico. **Rev. Bras. Implant.**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 4, p.18-21, jul/ago. 1997.

OLIVEIRA, I.; BRITO, A. S.; CALIL, R. Estudo comparativo entre o Tenoxicam e Diclofenaco sódico "Retard" em pacientes com lesões por esforços repetitivos (LER) *Folha. Méd.*, Rio de Janeiro, v. 101, n. 1, p. 55-62, jul. 1990.

OSTENSEN, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, Stockholm, v. 107, p.128-132, 1998.

OSTENSEN, M.; RAMSEY-GOLDMAN, R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf.*, Auckland, v. 19, n. 5, p. 389-410, Nov. 1998.

PETRILLO, V. F. et al. Estudo experimental comparativo entre diferentes diclofenacos injetáveis. *Rev. Bras. Med.*, São Paulo, v. 49, n.11, p. 893-896, nov. 1992.

PRASIT, P. et al. The discovery of rofecoxib, [MK 966, Vioxx, 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2(5H)-furanone], an orally active cyclooxygenase-2-inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Oxford, v. 9, n. 13, p. 1773-1778, July 1999.

PROVENZA, J. R. A arte terapêutica no âmbito das enfermidades reumáticas. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL, 2002, Campinas. *A arte terapêutica no âmbito das enfermidades reumáticas*. Campinas: BG Cultural, 2002. p. 2.

RACHID, A. Emprego do Diclofenaco Sódico em pacientes reumáticos: estudo não comparativo. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE REUMATOLOGIA, 11., 1976, Fortaleza. *Mesa redonda...* Fortaleza: Folha Médica, 1976. p.111-114.

REUBEN, S. S. et al. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth. Analg.*, Cleveland, v. 94, n. 1, p. 55-59, Jan. 2002.

ROSA, A. M. R. et al. Eficácia do diclofenaco potássico no tratamento de processos inflamatórios em odontologia: estudo multicêntrico. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.*, São Paulo, v. 41, n. 5, p. 249- 254, set.-out.1987.

SALLMANN, A. R. The history of diclofenac. *Semin. Arthritis Rheum.*, New York, v. 15, n. 2, p. 57-60, Nov. 1985. Suplemento.

SCHOLER, D. W. et al. Pharmacology of diclofenac sodium (Voltaren). *Semin. Arthritis Rheum.*, New York, v. 15, n. 2, p. 61-64, Nov. 1985. Suplemento.

SEDA, H. Eficácia e tolerabilidade do diclofenac sódico em reumatologia: estudo multicêntrico informal. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE REUMATOLOGIA, 11., 1976, Fortaleza. **Mesa redonda....** Fortaleza: Folha Médica, 1977. p. 83-88.

SIQUEIRA, J. T. T.; POTENZA, B. J.; BASTA, D. Avaliação da eficácia analgésica do diclofenaco potássio e placebo no pós-operatório de cirurgias para extrações dentárias: estudo multicêntrico, duplo-cego. **Rev. Paul. Odontol.**, São Paulo, v. 8, n. 6, p. 2-7, nov.-dez. 1986.

SPANGLER, R. S. Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. **Semin. Arthritis Rheum.**, New York, v. 26, n. 1, p. 435-446, Aug. 1996.

SWAN, S. K. et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 133, n. 1, p. 1-9, July 2000.

TODD, P. A.; SORKIN, E. M. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. **Drugs**, New York, v. 35, n. 3, p. 244-285, Mar. 1988.

TORTAMANO, N. Analgésicos e antiinflamatórios. In: _____. **Guia Terapêutico Odontológico**. 12. ed. São Paulo: Santos, 1997. cap. 6, p. 57-74.

VALENCIA GUTIÉRREZ, C.; VALENCIA GUTIÉRREZ, P. Diclofenaco potásico vs placebo en otitis externa aguda: estudio doble ciego, comparativo. **Invest. méd. int.**, México, v. 14, n. 1, 56-60, mayo 1987.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. **Scand. J. Rheumatol. Suppl.**, Stockholm, v. 102, p. 9-21, 1996. Suplemento.

WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. Princípios gerais do uso correto de antiinflamatórios. In: _____. **Farmacologia Clínica para Dentistas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. cap. 20, p. 105-117.

WEAVER, A. L. Rofecoxib: clinical pharmacology and clinical experience. **Clin. Ther.**, Princeton, v. 23, n. 9, p. 1323-1338, Sept. 2001.

WHITTLE, B. J. et al. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. **Nature**, London, v. 284, n. 5753, p. 271-273, Mar. 1980.

WILLKENS, R. F. Worldwide clinical safety experience with diclofenac. **Semin. Arthritis Rheum.**, New York, v. 15, n. 2, p. 105-10, Nov. 1985.

APÊNDICE A -Termo de consentimento

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo sobre medicação sistêmica antiinflamatória.

Eu discuti com o Dr. Fábio Luiz Munhoz sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos e serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confiabilidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas da medicação antiinflamatória.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo afim de contribuir para o desenvolvimento científico ora proposto.

Assinatura do paciente

Data São Paulo, / /

Assinatura testemunha

data / /

APÊNDICE A -Termo de consentimento

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo sobre medicação sistêmica antiinflamatória.

Eu discuti com o Dr. Fábio Luiz Munhoz sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos e serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confiabilidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas da medicação antiinflamatória.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo afim de contribuir para o desenvolvimento científico ora proposto.

Assinatura do paciente

Data São Paulo, / /

Assinatura testemunha

data / /

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo

Assinatura do responsável pelo estudo

data / /

APÊNDICE B - ESTUDO RANDÔMICO NÃO CEGO DE GRUPOS PARALELOS CONTROLADO COM MEDICAMENTO ATIVO (DICLOFENACO DE SÓDIO). USO PRÉ-OPERATÓRIO DE ROFECOXIB EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA DE IMPLANTES COMPARADOS COM DICLOFENACO DE SÓDIO

QUESTIONÁRIO CIENTÍFICO AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA

PACIENTE: _____

FONE: _____

CIRURGIA: IMPLANTE

REGIÃO: _____

IMPLANTE TIPO: _____

DATA: _____

MEDICAÇÃO: AMOXICILINA 500MG UMA HORA ANTES ATO OPERATÓRIO E 1 COMP.8/8HS POR CINCO DIAS + VIOXX 50 MG 1 COMP AO DIA POR 3 DIAS

- **SE NECESSITAR DE ANALGÉSICO TOMAR LISADOR (30 GOTAS) 4 H APÓS A CIRURGIA E DE 4/4H SE PERSISTIR A SINTOMATOLGIA. SIGA RIGOROSAMENTE AS INSTRUÇÕES**
- **QUESTIONÁRIO DEVE SER ENTREGUE NA REMOÇÃO SUTURA**

AVALIAÇÃO

1) ANOTAR A HORA DA ADMINISTRAÇÃO DA MEDICAÇÃO
ANTINFLAMATÓRIA: ÀS _____

2) MARCAR COM UM X O GRAU DE DOR A PARTIR DO MOMENTO EM QUE PERCEBER SINTOMATOLOGIA DOLOROSA

ANÁLISE DA DOR: () LEVE () MODERADA () SEVERA

3) AVALIAR A INTENSIDADE DA DOR E MARCAR NO QUADRO. ABAIXO DO TEMPO NA TABELA:

(0= ausência; 1= muito pouca; 2= pouca; 3= moderada; 4= intensa)

hs após tomada medicação	6h após	8 h após	12h após	24h após	48h após	72h após
INTENSIDA DE DA DOR						

4) AVALIAÇÃO GLOBAL DA RESPOSTA AO MEDICAMENTO APÓS 72h:
às _____

() má () regular () boa () muito boa () excelente

5) CASO APRESENTE ALGUM EFEITO ADVERSO (EFEITO COLATERAL)
FAVOR MENCIONAR: _____

6) PRESENÇA DE EDEMA (INCHAÇO) SIM () NÃO ()

7) HOUVE NECESSIDADE DE MEDICAÇÃO ANALGÉSICA?
SIM () NÃO ()

APÊNDICE C - ESTUDO RANDÔMICO NÃO CEGO DE GRUPOS PARALELOS CONTROLADO COM MEDICAMENTO ATIVO (DICLOFENACO DE SÓDIO). USO PRÉ-OPERATÓRIO DE ROFECOXIB EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA DE IMPLANTES COMPARADOS COM DICLOFENACO DE SÓDIO

QUESTIONÁRIO CIENTÍFICO AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA

PACIENTE: _____

FONE: _____

CIRURGIA: IMPLANTE

REGIÃO: _____

IMPLANTE TIPO: _____

DATA: _____

MEDICAÇÃO: AMOXICILINA 500MG UMA HORA ANTES ATO OPERATÓRIO E 1 COMP.8/8HS POR CINCO DIAS + DICLOFENACO DE SÓDIO 50 MG 1 COMP 8/8H POR 3 DIAS

- SE NECESSITAR DE ANALGÉSICO TOMAR LISADOR (30 GOTAS) 4 H APÓS A CIRURGIA E DE 4/4H SE PERSISTIR A SINTOMATOLGIA. SIGA RIGOROSAMENTE AS INSTRUÇÕES
- QUESTIONÁRIO DEVE SER ENTREGUE NA REMOÇÃO SUTURA

AVALIAÇÃO

1) ANOTAR A HORA DA ADMINISTRAÇÃO DA MEDICAÇÃO
ANTINFLAMATÓRIA: ÀS _____

2) MARCAR COM UM X O GRAU DE DOR A PARTIR DO MOMENTO EM QUE PERCEBER SINTOMATOLOGIA DOLOROSA

ANÁLISE DA DOR: () LEVE () MODERADA () SEVERA

3) AVALIAR A INTENSIDADE DA DOR E MARCAR NO QUADRO. ABAIXO DO TEMPO NA TABELA:

(0= ausência; 1= muito pouca; 2= pouca; 3= moderada; 4= intensa)

hs após tomada medicação	6h após	8 h após	12h após	24h após	48h após	72h após
INTENSIDA DE DA DOR						

4) AVALIAÇÃO GLOBAL DA RESPOSTA AO MEDICAMENTO APÓS 72h:
às _____

() má () regular () boa () muito boa () excelente

5) CASO APRESENTE ALGUM EFEITO ADVERSO (EFEITO COLATERAL)
FAVOR MENCIONAR: _____

6) PRESENÇA DE EDEMA (INCHAÇO) SIM () NÃO ()

7) HOVE NECESSIDADE DE MEDICAÇÃO ANALGÉSICA?
SIM () NÃO ()

APÊNDICE D – CARTA DE INFORMAÇÃO

ESTUDO RANDÔMICO NÃO CEGO DE GRUPOS PARALELOS CONTROLADOS COM MEDICAMENTO ATIVO (DICLOFENACO DE SÓDIO). USO PRÉ-OPERATÓRIO DE ROFECOXIB EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA DE IMPLANTES COMPARADOS COM DICLOFENACO DE SÓDIO.

Estas informações estão sendo fornecidas para a sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar a redução dos fenômenos dolorosos através de drogas antiinflamatórias em cirurgias de implante. As medicações serão dadas uma hora antes do ato operatório promovendo sua chegada até o sangue no momento da cirurgia. Será entregue um questionário onde deverá ser preenchido e devolvido na data de retorno. Se houver qualquer desconforto, deverá ser mencionado no relatório. O uso de analgésico será permitido desde que haja necessidade. Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes não sendo divulgado sua identificação.



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP



UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
Comitê de Ética em Pesquisas
Registro CONEP n.º 306
Aprovado em 16/05/2000

PARECER N.º 132/2004

PROTOCOLO N.º 123/04 – Apresentado em 17/02/2004

Projeto de Pesquisa: "Estudo Randômico não cego de grupos paralelos controlados com medicamento ativo (Diclofenaco de Sódio). Uso pré-operatório de Rofecoxib em pacientes submetidos a cirurgia de implantes comparados com Diclofenaco de Sódio."

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Dr. Alfredo Gromatzky
Mestrando: Fábio Luiz Munhoz

Área Temática Especial: Odontologia / Implantodontia

Prezado Pesquisador:

Ao se proceder à análise do processo em questão, cabe a seguinte consideração:

As informações apresentadas atendem aos aspectos fundamentais das Resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas da UNISA, de acordo com as atribuições da Resolução 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto em referência, a ser desenvolvido no Mestrado em Implantodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade de Santo Amaro – SP.

Situação: Aprovado em 17/02/2004

São Paulo, 18 de Fevereiro de 2004

PROF. DR. LIBERATO JOHN ALPHONSE DI DIO
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisas
UNISA - Universidade de Santo Amaro