

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
Programa de Mestrado em Odontologia – Implantodontia

Thiago Lopes de Almeida

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA DEXAMETASONA E DE ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS NO PÓS-OPERATÓRIO DE
EXODONTIA DOS TERCEIROS MOLARES: ESTUDO CLÍNICO
RANDOMIZADO E TRIPLO CEGO**

São Paulo

2023

Thiago Lopes de Almeida

**COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA DEXAMETASONA E DE ANTI-
INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS NO PÓS-OPERATÓRIO DE
EXODONTIA DOS TERCEIROS MOLARES: ESTUDO CLÍNICO
RANDOMIZADO E TRIPLO CEGO**

São Paulo

2023

A444c

Almeida, Thiago Lopes de

Comparação dos efeitos da dexametasona e de anti-inflamatórios não esteroidais no pós-operatório de exodontia dos terceiros molares: estudo clínico randomizado e triplo cego / Thiago Lopes de Almeida. - 2023.

46 p. : il., color.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Momesso.

Dissertação. (Mestrado em Implantodontia) - Universidade Santo Amaro, 2023.

Bibliografia incluída.

1. Agentes anti-inflamatórios. 2. Cirurgia maxilofacial. 3. Terceiro molar. I. Momesso, Gustavo. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

CDD 617.6059

Thiago Lopes de Almeida

COMPARAÇÃO DOS EFEITOS DA DEXAMETASONA E DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDIAIS NO PÓS-OPERATÓRIO DE EXODONTIA DOS TERCEIROS MOLARES: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO E TRIPLO CEGO

Dissertação apresentada à Universidade Santo Amaro – UNISA, para obtenção do título de Mestre pelo curso de pós-graduação do programa de Mestrado em Odontologia com área de concentração em Implantodontia.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Antonio Correa Momesso

São Paulo, 11 de dezembro de 2023

Banca Examinadora

Prof. Dr. Gustavo Antonio Correa Momesso

Profa. Dra. Angela Alves Aguiar Goto

Profa. Dra. Angelica Castro Pimentel

Conceito Final: _____

Dedico esta dissertação à minha família, por sempre me incentivar a concluir este sonho, em especial à minha avó, que faleceu recentemente e foi fundamental na construção do meu caráter e personalidade. Além dos colegas e docentes do curso por todo apoio e suporte.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pela dádiva da vida e por me guiar a evoluir constantemente.

Agradeço ao meu pai (*in memorian*), por todo incentivo e suporte ao longo de sua vida, sempre farei por onde a honrar seu nome e legado.

Agradeço à minha mãe, por todo amor, carinho e apoio no decorrer da minha jornada, sou privilegiado e abençoado por ser filho de uma mulher tão forte e guerreira.

Agradeço aos meus irmãos e familiares, por toda união no decorrer da minha vida, é muito gratificante ver o fruto da longa união de 70 anos de casados dos nossos progenitores render um grupo tão forte, com princípios éticos e morais fundamentais para construção social. Nossa matriarca (*in memorian*) nos deixou recentemente, descansou de maneira pacífica e orgulhosa ao olhar o seu legado e constatar que não há malfeitores que carregam seu sangue.

Agradeço à minha noiva, por todo carinho e amor diário, me acompanhando, incentivando, apoiando e motivando para evolução profissional e pessoal.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Antonio Correa Momesso que se demonstrou altamente eficiente, dedicado e competente no decorrer do curso, orientando com excelência este trabalho e demais outros publicados.

Ao Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk, coordenador do curso de mestrado, referência e exemplo a ser seguido de conhecimento, profissionalismo e acima de tudo, sua simplicidade e respeito para conosco, seus alunos.

A toda equipe de professores que com paciência, firmeza e dedicação nos mostrou um mundo novo cheio de descobertas e conhecimento.

Aos meus amigos conquistados durante a trajetória deste curso, que aprendi a conhecer e admirar pelos obstáculos e dificuldades vencidos.

Aos alunos e alunas da iniciação científica que foram fundamentais para a construção, seguimento e conclusão deste trabalho.

Agradeço à Universidade Santo Amaro – UNISA pela oportunidade dada para o aumento do meu conhecimento na área da Odontologia.

Aos professores da graduação, a CAPES pela bolsa estudantil e a EMS que contribuiu com o fornecimento do ceterolaco.

OBRIGADO!

“Ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua produção ou construção. Quem ensina aprende ao ensinar e quem aprende ensina ao aprender.”

Paulo Freire

RESUMO

Dentre os procedimentos cirúrgicos mais comuns realizados em odontologia, a exodontia de terceiros molares inferiores impactados destaca-se pelo grau de inflamação pós-operatório que pode ser acompanhado por proporção moderada a severa de dor, edema e limitação de abertura bucal. Sendo assim, a sintomatologia decorrente da abordagem cirúrgica após o término do procedimento é um excelente modelo clínico para o estudo de dor aguda. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da dexametasona comparado aos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) ibuprofeno e cetorolaco na redução dos principais sintomas inflamatórios do pós-operatório de terceiros molares inclusos. Foram selecionados 29 pacientes jovens e adultos saudáveis, de ambos os gêneros, entre 18 e 35 anos, contabilizando um total de 36 dentes, atendidos na clínica do curso de odontologia da Universidade Santo Amaro – UNISA. Os dados absolutos foram submetidos ao teste estatístico de normalidade Shapiro-Wilk, para distribuição de homogeneidade e heterogeneidade. Para as análises de escala visual analógica (VAS), edema e trismo foi realizado o teste ANOVA *two-way* e o pós teste de eleição foi o Holm-Sidak. Com relação aos dados relacionados a percepção da dor, observou-se que o grupo CETO e IBU mantém os valores baixos e o grupo DEX permanece em queda nos valores. Do segundo dia de pós-operatório em diante, é possível observar que o grupo CETO e DEX se aproximam bastante, enquanto o grupo IBU apresenta um leve aumento durante os 3 períodos avaliados. Já em relação ao número de analgésicos de resgate consumidos no período pós-operatório, foi possível observar que o grupo DEX foi o que mais consumiu analgésicos no período pós-operatório. Os dados obtidos na mensuração do edema pós-operatório, o grupo DEX foi o que apresentou maior edema no período de 48 horas de pós-operatório e em 7 dias o grupo IBU apresentou menor valor para edema com relação aos grupos DEX e CETO. Por fim, os dados obtidos referente ao trismo, o grupo CETO apresentou valores significativamente menores no período de 48h comparado ao grupo IBU. Na análise de 7 dias o grupo CETO permanece com valores menores comparado aos outros grupos, porém sem diferença estatística. Foi possível concluir que os AINEs avaliados apresentaram parâmetros de analgesia, edema e trismo superiores ao corticosteroide dexametasona, sendo o cetorolaco superior entre os AINEs avaliados.

Palavras-chave: Agentes Antiinflamatórios, Cirurgia Maxilofacial, Terceiro Molar.

ABSTRACT

Among the most common surgical procedures performed in dentistry, the extraction of impacted lower third molars stands out due to the degree of postoperative inflammation that can be accompanied by a moderate to severe proportion of pain, edema and limited mouth opening. Therefore, the symptoms resulting from the surgical approach after the end of the procedure are an excellent clinical model for the study of acute pain. Therefore, the objective of this study was to evaluate the effectiveness of dexamethasone compared to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ibuprofen and ketorolac in reducing the main inflammatory symptoms in the postoperative period of impacted third molars. 29 young and healthy adult patients were selected, of both genders, between 18 and 35 years old, accounting for a total of 36 teeth, treated at the dentistry course clinic at Universidade Santo Amaro – UNISA. Absolute data were subjected to the Shapiro-Wilk statistical test of normality, for distribution of homogeneity and heterogeneity. For visual analogue scale (VAS), edema and trismus analyses, the two-way ANOVA test was performed and the post-test of choice was the Holm-Sidak. Regarding data related to pain perception, it was observed that the CETO and IBU groups maintain low values and the DEX group continues to decline in values. From the second postoperative day onwards, it is possible to observe that the CETO and DEX groups are very similar, while the IBU group shows a slight increase during the 3 periods evaluated. Regarding the number of rescue analgesics consumed in the postoperative period, it was possible to observe that the DEX group was the one that consumed the most analgesics in the postoperative period, but with no statistically relative difference. The data obtained when measuring postoperative edema, the DEX group was the one that presented the greatest edema in the 48-hour postoperative period and in 7 days the IBU group presented a lower value for edema in relation to the DEX and CETO groups. Finally, the data obtained regarding trismus, the CETO group presented significantly lower values in the 48-hour period compared to the IBU group. In the 7-day analysis, the CETO group remains with lower values compared to the other groups, but without statistical difference. Therefore, it was possible to conclude that the NSAIDs evaluated presented analgesia, edema and trismus parameters superior to the corticosteroid dexamethasone, with ketorolac being superior among the NSAIDs evaluated.

Keywords: Anti-Inflammatory Agents, Oral Surgery, Third Molar.

Lista de Tabela

Tabela 1 – Tabela com dados demográficos.....	32
--	----

Lista de Figuras

Figura 1 – Sequência cirúrgica da exodontia dos terceiros molares.....	26
Figura 2 – Escala visual de 11 pontos em caixa adaptada.....	28
Figura 3 - Esquema representativo mostrando os pontos topográficos medidos para avaliação do edema.....	29
Figura 4 – Fluxograma dos pacientes triados conforme declaração CONSORT.....	33
Figura 5 – Gráfico referentes à análise de VAS.....	34
Figura 6 - Gráfico referente ao número de consumo de analgésico de resgate durante o pós-operatório.....	35
Figura 7 - Gráfico referente ao edema pós-operatório.....	37
Figura 8 - Gráfico referente aos dados coletados sobre o trismo pós-operatório.....	38

Sumário

1.	<i>Introdução</i>	13
2.	<i>Revisão de literatura</i>	15
	2.1. <i>Histórico</i>	15
	2.2. <i>Anti-inflamatórios</i>	16
	2.2.1 <i>Ibuprofeno</i>	16
	2.2.2 <i>Cetorolaco</i>	17
	2.2.3 <i>Dexametasona</i>	18
3.	<i>Objetivo</i>	21
4.	<i>Metodologia</i>	22
	4.1. <i>Desenho do estudo</i>	22
	4.2. <i>Seleção de amostra</i>	22
	4.3. <i>Cálculo Amostral</i>	23
	4.4. <i>Procedimento de pesquisa / farmacológico</i>	24
	4.5. <i>Fase cirúrgica</i>	25
	4.6. <i>Fase pós-operatória</i>	27
	4.7. <i>Método de avaliação de dor</i>	27
	4.8. <i>Método de avaliação para analgésicos de resgate</i>	28
	4.9. <i>Método de avaliação do edema</i>	29
	4.10. <i>Método de avaliação para limitação da abertura bucal</i>	30
5.	<i>Análise Estatística</i>	31
6.	<i>Resultados</i>	32
	6.1. <i>Dados Demográficos</i>	32
	6.2. <i>Análise da percepção da dor através da escala visual analógica</i>	34
	6.3. <i>Número de analgésicos de resgate consumidos</i>	35
	6.4. <i>Edema</i>	36
	6.5. <i>Trismo</i>	37
7.	<i>Discussão</i>	38
8.	<i>Conclusão</i>	39
9.	<i>Referências</i>	40

1. Introdução

A exodontia de terceiros molares inferiores impactados é o procedimento cirúrgico mais comum realizado em odontologia (1) e por apresentar, muitas vezes, a necessidade de confecção de retalhos de tecidos moles e remoção de tecido ósseo, o grau de inflamação pós-operatório que se segue pode ser acompanhado por proporção moderada a grande de dor, edema e limitação de abertura bucal (2). Portanto, a sintomatologia decorrente do trauma cirúrgico após a remoção de terceiros molares inferiores é um excelente modelo clínico para o estudo de dor aguda (1,2) em que pode ser avaliada a eficácia de uma variedade de medidas terapêuticas (1), dentre os medicamentos comercialmente disponíveis.

A dor pós-operatória está relacionada a alterações do sistema nervoso central e periférico induzidas pelo trauma. Essa lesão causa liberação de ciclooxigenase (COX), que induz a atividade das prostaglandinas, promovendo sensibilização de nociceptores periféricos e surgimento de sintomas inflamatórios. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) reduzem a síntese de prostaglandina por atuarem em células de vários tecidos do organismo por meio da inibição da enzima COX. Isso ocasiona efeitos desejáveis como atenuação da dor e do edema e indesejáveis como irritação da mucosa gastrintestinal, alteração na função renal, diminuição da função plaquetária dentre outros efeitos colaterais graves para pacientes ASA II e ASA III (3).

O ibuprofeno tem sido objeto de muitas pesquisas sobre sua eficácia no pós-operatório de cirurgias bucais (4). As drogas mais recentes diminuem a incidência de perfuração gástrica, obstrução e sangramento em pelo menos 50% (5). O cetorolaco é um AINE com eficácia analgésica similar aos opióides comumente usados e que recentemente tem tido grande utilização em pós-operatório de várias cirurgias. O cetorolaco é usado para prover analgesia de dores moderadas, e em associação, como um adjunto aos opióides, para dores severas,

reduzindo o consumo destes. A vantagem dessa associação é reduzir os possíveis efeitos dos opióides, como depressão respiratória, prurido, retenção urinária, sedação e náuseas (6).

Por outro lado, os corticosteróides promovem a diminuição parcial das fases da resposta inflamatória, diminuição da dilatação capilar, migração e número total de leucócitos, fagocitose, inibem a formação de tecido de granulação e a produção de substâncias como prostaglandinas e leucotrienos, e retardam proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno. Os corticosteróides também estimulam a produção de lipocortina que é uma proteína inibidora da fosfolipase A2. A inibição da enzima fosfolipase A2 interrompe a cascata de ácido araquidônico e a síntese de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas.

A maioria dos corticosteróides quando usados em dose única no pré-operatório de cirurgias, não surtem efeitos após 24 h. Para manter sua eficácia anti-inflamatória, as doses de corticosteróides devem ser mantidos por um período de 3 a 5 dias, para maximizar seus benefícios (7). Em diversos estudos o uso de dexametasona demonstrou-se mais eficaz no controle da dor, edema e trismo do que outras modalidades terapêuticas como AINE ou uso de fita compressiva (8-10).

Apesar do uso da dexametasona ser vinculado à analgesia preemptiva, seus efeitos podem ser benéficos no pós-operatório, estudos sobre o uso pós-operatório isolado de dexametasona para a prevenção de efeitos adversos em cirurgias de terceiros molares são limitados, o intuito deste estudo foi avaliar a eficácia do dexametasona em comparação aos AINEs: ibuprofeno e cetorolaco, na redução dos sintomas pós-operatórios após cirurgia de terceiros molares, como dor, número de analgésicos de resgate, edema e trismo.

2. Revisão de literatura

2.1.Histórico

Há evidências que apontam para o tratamento de dentes cariados desde o período Neolítico (10.000-4.500 AC) (10). É provável que nessa época, os procedimentos odontológicos envolvessem o uso de brocas rudimentares feitas de materiais como osso, conchas e turquesa. Acredita-se que Hipócrates tenha realizado a primeira extração documentada, utilizando um instrumento conhecido como *plumbeum odontogagon*, que consistia em fórceps para efetuar as extrações. Em seu livro *Mecânica*, ele descreveu esse instrumento como tendo duas alavancas agindo em direções opostas e com um único ponto de apoio representado pela comissura do instrumento.

Os romanos, posteriormente, aprimoraram o arsenal de instrumentos para extração dentária e criaram uma ferramenta denominada *dentiducem*. Aulus Cornelius Celsus foi um dos primeiros médicos a propor a separação da gengiva do osso e também descreveu uma poção narcótica para aliviar a dor pós-operatória. Ele enfatizou a importância de extrair o dente por completo, incluindo suas raízes, para evitar a possibilidade de inchaço dos maxilares (11-14). Em 1918, o dentista americano Kells publicou um artigo na revista *Dental Cosmos* no qual descreveu uma abordagem mais "humanitária" para a remoção dos terceiros molares (15). Após a cirurgia do terceiro molar, analgésicos e corticosteroides são frequentemente utilizados para prevenir a dor pós-operatória, edema e trismo. Ngeow & Lim, 2016 (16), realizaram uma revisão dos resultados do uso de corticosteroides após a cirurgia do terceiro molar e concluíram que há benefícios a curto prazo associados aos corticosteroides, incluindo a redução da dor, edema e trismo.

De maneira similar, Herrera-Briones et al., 2013 (17) descobriram que os corticosteroides melhoram significativamente a qualidade de vida pós-operatória, reduzindo o

trismo e o inchaço, especialmente quando os corticosteroides são administrados por via parenteral antes da cirurgia.

2.2. Anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são a primeira escolha para o controle das complicações em cirurgia oral (18). Dentre esses medicamentos, o ibuprofeno é amplamente utilizado por dentistas generalistas e especialistas em todo o mundo para o controle das complicações inflamatórias após a remoção de terceiros molares. É comumente empregado no manejo da dor pós-cirúrgica após a extração do terceiro molar (19).

2.2.1 Ibuprofeno

Apesar do uso generalizado do ibuprofeno para o controle da dor, não há um guia prático claro que auxilie o clínico a decidir se deve optar por esse medicamento ou por outras opções disponíveis. No entanto, um estudo demonstrou que o ibuprofeno é mais eficaz que o acetaminofeno para aliviar a dor na remoção do terceiro molar (20).

Os resultados primários dessa pesquisa (21) revelaram que o ibuprofeno 400 mg apresentou maior eficácia que o paracetamol 1.000 mg no alívio da dor após a extração do terceiro molar. Da mesma forma, o ibuprofeno 200 mg foi mais efetivo que o paracetamol 1.000 mg no controle da dor pós-operatória após a remoção do terceiro molar. Essas descobertas foram corroboradas por uma metanálise que indicou que doses de ibuprofeno entre 200 mg e 512 mg são mais eficazes como tratamento analgésico, em comparação à combinação de ibuprofeno e paracetamol, com base na análise estatística dos dados do ensaio clínico de Mehlisch et al., 1995 (22).

De forma similar, a meta-análise também demonstrou que o ibuprofeno na dose de 200 mg é mais eficiente que o paracetamol na dose de 600 mg a 1000 mg como tratamento analgésico após a remoção de dentes do siso mandibular (23), levando em consideração os dados do mesmo ensaio clínico de Mehlisch et al., 1995 (22).

No entanto, um estudo de doses múltiplas não mostrou diferença entre o ibuprofeno e o paracetamol após a cirurgia de terceiros molares (24). Além disso, Gazal e Al-Samadani, 2017, (25) evidenciaram que o ibuprofeno apresentou uma atividade analgésica inferior ao diclofenaco em procedimentos de remoção dentária e preparo cavitário.

Em relação aos desfechos secundários, o ibuprofeno 400 mg reduz a necessidade de medicação analgésica de resgate no pós-operatório quando comparado à aspirina 650 mg, aceclofenaco 150 mg e bromofenaco 5 e 10 mg. Entretanto, uma comparação indireta realizada por Moore et al., 2015, indicou que o ibuprofeno 400 mg é mais eficaz que a aspirina 1000 mg no tratamento da dor de dente (26). Contudo, é importante mencionar que a principal limitação desse estudo foi a comparação do ibuprofeno com diversos tratamentos ativos e diferentes doses de medicamentos, o que dificultou a análise combinada de dados em várias ocasiões. Outra desvantagem foi a inclusão apenas de estudos com doses únicas, enquanto um esquema de dose múltipla seria mais adequado para refletir o uso real dos AINEs.

2.2.2 Cetorolaco

Cetorolaco pertence ao grupo de AINEs *pyrrolo-pirrólicos* e está quimicamente relacionado com tolmetina e indometacina (30). Essa droga possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, além de inibir a agregação plaquetária (30). Esses efeitos são resultado do mecanismo de ação tradicional dos AINEs, que consiste na inibição da enzima ciclooxigenase (COX), bloqueando a produção de prostaglandinas (31).

É importante ressaltar que o cetorolaco apresenta uma atividade analgésica significativamente maior em comparação com outros AINEs. Estudos em modelos animais demonstraram que o cetorolaco possui um efeito analgésico mais potente do que ácido acetilsalicílico (aspirina), indometacina, naproxeno e fenilbutazona. Além disso, testes com animais mostraram que o cetorolaco e a morfina induzem uma analgesia comparável (29-31).

Uma revisão sistemática recente indicou que a administração preventiva de cetorolaco oferece algumas vantagens no controle da dor pós-operatória em comparação com outras drogas após a remoção cirúrgica de terceiros molares (32).

Em conclusão, os dados desta estimativa meta-analítica demonstram que a administração pós-operatória de cetorolaco 30 mg apresenta melhores resultados na avaliação geral dos medicamentos estudados, quando comparada com doses de parecoxibe de 1 mg, 2 mg, 5 mg e 10 mg. Além disso, o cetorolaco demonstrou um nível de satisfação semelhante ao parecoxibe 20 mg após a cirurgia de terceiros molares. Ademais, o cetorolaco apresentou um perfil de segurança semelhante aos AINEs tradicionais e aos agentes COX-2, porém com significativamente menos efeitos adversos quando comparado aos opioides analgésicos (33).

2.2.3 Dexametasona

Os glicocorticosteróides são conhecidos por sua capacidade de suprimir a inflamação e são frequentemente utilizados em cirurgias orais para aliviar a dor e reduzir o edema e o trismo. Entre os corticosteroides anti-inflamatórios, destaca-se a dexametasona (34). Esta droga possui um impacto mínimo na quimiotaxia de leucócitos, o que indica que há movimento celular fora do sistema circulatório em direção ao local da lesão (35). A dexametasona é uma das substâncias mais potentes entre os glicocorticosteróides, sendo pelo menos 25 a 50 vezes mais potente que a hidrocortisona, sendo considerada um anti-inflamatório poderoso.

Existem diversos ensaios clínicos publicados que enfatizam a via de administração e as possíveis contribuições da dexametasona no campo da cirurgia oral e maxilofacial. Devido à sua atividade anti-inflamatória comprovada e segurança, a dexametasona é amplamente utilizada como um corticosteróide (33). Ela atua inibindo a dilatação vascular e a transudação de fluidos, além de reduzir a renovação celular por meio da inibição e quimiotaxia de células inflamatórias que produzem diversos mediadores inflamatórios (17). A potência anti-inflamatória relativa da dexametasona é de 25, e sua meia-vida plasmática varia de 100 a 300 minutos, enquanto sua meia-vida biológica fica entre 36 e 72 horas. Neupert et al. (35) afirmam que uma dose de 4 mg pode gerar uma produção de cortisol cinco vezes superior ao padrão fisiológico do corpo. Supõe-se que o início de ação da dexametasona ocorra entre 1 a 2 horas após a administração, tempo suficiente para que ela se dissemine ao longo da membrana celular (34). Estudos sugerem que os corticosteróides atuam com seu potencial máximo nas primeiras 24 horas após a cirurgia, e seus efeitos podem ser duradouros por até três dias.

Durante o processo inflamatório, as lesões causam disfunção na membrana celular, permitindo a conversão de fosfolipídios em ácido araquidônico pela enzima fosfolipase A (PLA2), que desempenha um papel crucial na bicamada fosfolipídica celular. Essa transição resulta na síntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos por meio da COX e LOX, desencadeando as respostas inflamatórias nas fases iniciais do processo inflamatório (37–40). Essas respostas são responsáveis pela sensibilização periférica, aumentando a excitabilidade dos neurônios no corno dorsal e, posteriormente, a sensibilização central. Uma vez estabelecida a sensibilização central, os sinais transmitidos pelas fibras dos mecanorreceptores de baixo limiar são interpretados como dor nos neurônios do corno dorsal, que possuem alta excitabilidade. Tanto os corticosteróides quanto os AINEs bloqueiam uma das vias que levam à reação inflamatória (9). Enquanto os AINEs bloqueiam o sistema COX, os corticosteróides bloqueiam tanto o sistema COX quanto o LOX (40). Com base nisso, os corticosteroides são

mais eficazes na redução dos efeitos dos mediadores químicos, podendo diminuir o edema e o trismo em comparação aos AINEs (9). Em um ambiente clínico, Lima et al. (41) utilizaram 4 mg de dexametasona oral após a cirurgia do terceiro molar e observaram que todas as sequelas pós-operatórias foram tratadas, em contraste com o uso de diclofenaco sódico.

3. Objetivo

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da dexametasona comparado aos AINEs ibuprofeno e cetorolaco na redução dos principais sintomas inflamatórios do pós-operatório de terceiros molares inclusos.

4. Metodologia

4.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um ensaio clínico, triplo cego e randomizado após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa sob o número do CAAE: 63349622.7.0000.0081. Todos os pacientes receberam as informações referentes a pesquisa, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no qual foram explicados os objetivos e justificativas para a realização do estudo, os benefícios e os riscos aos quais foram expostos e os demais itens descritos nas Diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 196/96).

4.2 Seleção da Amostra

Foram selecionados 29 pacientes jovens e adultos saudáveis, de ambos os gêneros, entre 18 e 35 anos, contabilizando um total de 36 dentes, atendidos na clínica do curso de odontologia da Universidade Santo Amaro – UNISA.

Todos os participantes preencheram os critérios de inclusão determinados por meio de anamnese, exames clínico e radiográfico, tais como, apresentar boas condições de saúde sistêmica (ASA I), tinham entre 18 e 35 anos de idade e apresentavam indicação de realizar extração dos elementos dentários 38 e/ou 48 inclusos ou semi-inclusos, com necessidade de retalho mucoperiosteal total e osteotomia. Já os pacientes que não preencheram esses requisitos ou que apresentavam qualquer condição inflamatória ou infecciosa local que contraindicassem a extração do elemento dentário, bem como qualquer tipo de reação de hipersensibilidade às substâncias medicamentosas que foram utilizadas na pesquisa foram desencorajados a participar da pesquisa clínica.

4.3 Cálculo amostral

Após a definição dos critérios de inclusão, foi realizado o poder do teste para calcular o tamanho da amostra adequado para este ensaio. Para tanto, utilizamos um estudo de referência (41) que teve como desfecho primário parâmetros de dor, além das características semelhantes a este estudo (média=1,87; desvio padrão=1,75). Após aplicação do teste, observou-se a necessidade de 10 dentes por grupo para atingir 80% do poder do teste. Sendo assim, foram adicionados 12 dentes por grupo para se obter um grau de confiabilidade maior (95% do poder do teste). O teste foi realizado através do programa SigmaPlot 12.0 (Exakt Graphs and Data Analysis, San Jose, CA, USA).

4.4 Procedimentos de pesquisa / farmacológico

Após a seleção, os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a medicação pós-operatória (n = 12) a ser administrada, todas por via oral, sendo estes grupos: 1 - DEX (foi administrado 4mg de dexametasona 2 vezes ao dia, durante 3 dias), 2 - IBUP (foi administrado 400mg de ibuprofeno 3 vezes ao dia, durante 3 dias), 3 – CETO (Foi administrado 10mg de cetorolaco sublingual 3 vezes ao dia, durante 3 dias). As medicações foram entregues para os pacientes tomarem em casa no pós-operatório das cirurgias e todos os pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgicos pelo mesmo cirurgião. Em todas as cirurgias foram realizadas osteotomia vestibular ao terceiro molar e retalho mucoperiosteal total em envelope com alívio. A odontosecção foi realizada somente quando necessário para remoção do dente.

As intervenções cirúrgicas foram cronometradas do início da incisão até a extração do dente. O tempo total da cirurgia foi registrado para futura correlação entre a morbidade pós-operatória e a duração da cirurgia. Para a randomização do grupo farmacológico que o paciente foi submetido, um quarto participante (LRS) da pesquisa sorteou os pacientes no sistema de envelope, o qual havia 3 papéis identificando os grupos: 1- DEX, 2- IBUP, 3– CETO. Assim,

os grupos foram determinados e este mesmo pesquisador forneceu os medicamentos aos pacientes, exatamente uma hora antes da cirurgia iniciar.

Quanto aos pacientes que possuíam os terceiros molares bilaterais, a escolha pelo lado direito ou esquerdo (dentes 38 ou 48), a ser inicialmente operado, foi determinado também pelo quarto participante da pesquisa (LRS) no sistema de envelope, o qual havia dois papéis identificando o dente a ser extraído: 38 ou 48. O cirurgião (TLA) não esteve ciente em nenhum momento de qual fármaco foi administrado ao paciente, e nem tampouco o paciente. Além disso, um terceiro participante (GACM) ficou responsável por realizar o levantamento dos dados e, subsequentemente, as análises quantitativas para obtenção dos resultados, sem saber quais grupos estava avaliando. Isso foi feito para fidelizar o estudo como triplo-cego, com um auxiliar que se responsabilizou pelas sequências do tratamento, sorteios e controle da prescrição dos medicamentos de acordo com os grupos e lados operados.

Para todos os pacientes da pesquisa, foram entregues 9 comprimidos de paracetamol 750mg, sendo orientados a tomar 1 comprimido do medicamento, quando houver dor, respeitando um intervalo mínimo de 6 horas entre as administrações do analgésico. O paciente foi orientado a realizar todas as marcações com os horários que porventura, foram consumidos o analgésico, em ficha específica. A orientação para a ingestão do paracetamol, se necessário, em um intervalo de 6 em 6 horas foi para que a interferência de seu efeito analgésico seja mínima sobre os tratamentos empregados, além de avaliar se algum dos tratamentos necessitará de complementação analgésica. Os pacientes utilizaram outro analgésico (Dipirona 1 g), somente nos casos de alergia aos acetaminofenos.

Todos os pacientes também receberam uma dose pré-operatória de 8mg de dexametasona e 2g de amoxicilina 1 hora antes do procedimento, assim como já estabelecido na literatura como protocolo pré-operatório (9) e uso da medicação anti-inflamatória imediatamente após o término da cirurgia.

4.5 Fase Cirúrgica

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo operador (TLA). Quando o paciente apresentava terceiros molares bilaterais, as cirurgias foram conduzidas unilateralmente com um intervalo mínimo de 21 dias entre uma cirurgia e a outra.

Todos os pacientes da pesquisa foram submetidos à antissepsia intra-bucal com solução aquosa de digluconato de clorexidina a 0,12%, por meio de bochecho vigoroso da solução por 1 minuto, e antissepsia extra-oral com solução alcoólica de clorexidina a 0,5%.

A técnica anestésica empregada foi o bloqueio regional do nervo alveolar inferior, bucal e lingual, utilizando uma seringa tipo carpule com refluxo (Duflex[®] - Brasil), com agulha gengival longa 27G (gauges) (Unoject[®], DFL – Brasil), por meio da aplicação de Cloridrato de mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 (Mepiadre[®], DFL – Brasil), com um volume máximo de até 4,5 ml, equivalente ao contido em dois tubetes e meio.

Após o paciente estar devidamente anestesiado (Figura 1A) foi realizada uma incisão mucoperiostal linear triangular, com lâmina de bisturi número 15 (Med Blade[®] – Brasil), na região distal do 2° molar inferior associada a uma incisão relaxante vestibular na região mesial do 2° molar (Figura 1B). Na sequência, o descolamento mucoperiosteal, com destaca-periosteio do tipo molt n° 9 (Quinelato[®] – Brasil), foi utilizado o afastador de Minessota (Quinelato[®] – Brasil) para exposição do campo operatório (Figura 1C). A osteotomia foi feita por meio de broca carbide tronco-cônica denteada n° 702 (Jet Carbide[®] – Brasil) montada em caneta de Alta Rotação Magno 604 (Kavo[®] – Brasil), somada a irrigação abundante com soro fisiológico de NaCl 0,9% estéril (Sanobiol[®] – Brasil) (Figura 1D). A odontosseção, foi realizada quando necessária (Figura 1E). A remoção dental foi concluída com extratores curvos e retos do tipo Seldin (n° 2, 1R ou 1L) (Quinelato[®] – Brasil) e, em seguida, uma inspeção cuidadosa para remoção do folículo pericoronário com cureta de Lucas e com pinça Kelly curva (Quinelato[®] – Brasil) (Figura 1F).

As bordas ósseas foram limadas para remoção das espículas ósseas com lima para osso (Quinelato[®] – Brasil), procedendo-se à irrigação abundante com soro fisiológico NaCl 0,9% estéril (Sanobiol[®] – Brasil). Após esta etapa cirúrgica foram realizadas suturas interrompidas com fio de nylon 5.0 (Ethicon[®], Johnson & Johnson – Brasil). As intervenções cirúrgicas foram realizadas nos períodos matutino e vespertino (entre 8 e 18 horas), em ambiente climatizado, nas dependências das clínicas da Universidade Santo Amaro – UNISA.

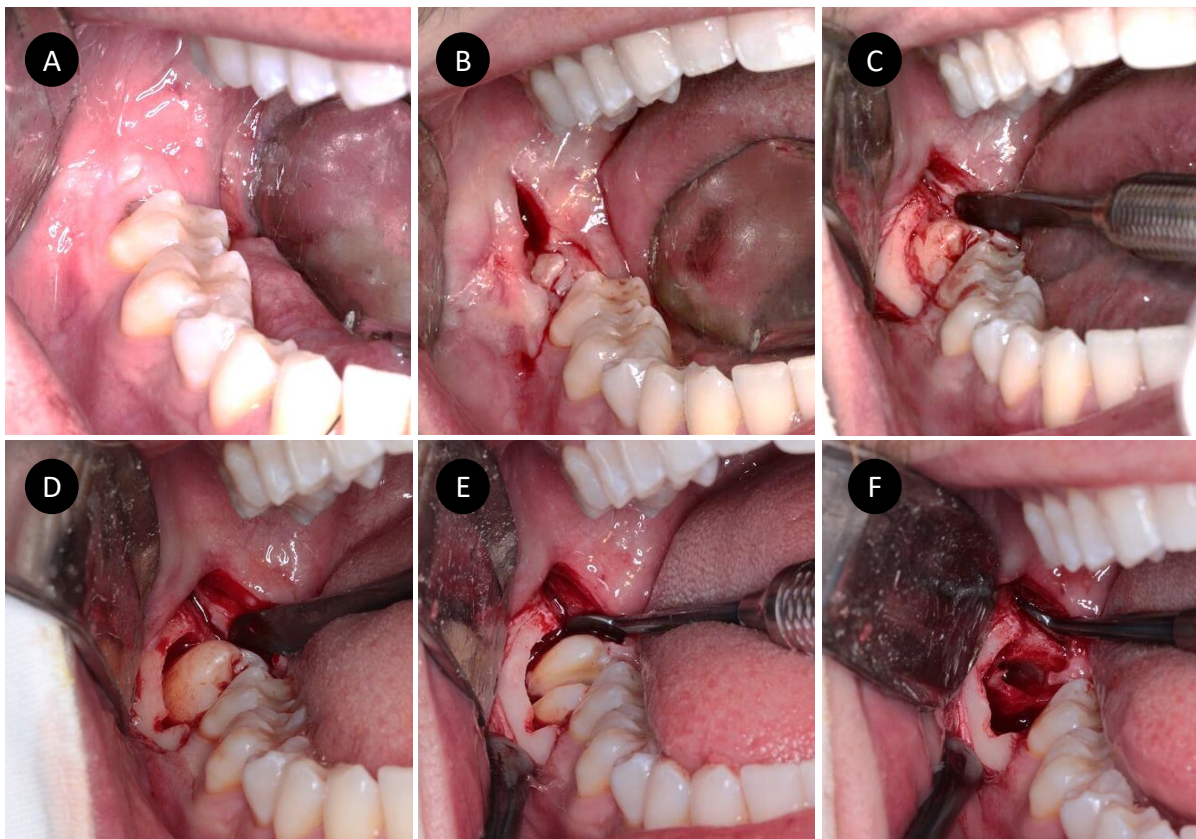


Figura 1 – (A) Aspecto intral oral após anestesia de bloqueio do nervo mandibular. (B) Incisão triangular em região distal do segundo molar com relaxante na região vestibular do primeiro molar. (C) Descolamento mucoperiosteal. (D) Osteotomia periférica. (E) Odontosecção. (F) Alvéolo após exodontia, alveoloplastia e irrigação.

4.6 Fase pós-operatória

Imediatamente após o término do procedimento cirúrgico, os pacientes receberam a orientação para se alimentarem através de uma dieta líquida, pastosa, hiperprotéica e fria, nas primeiras 48 horas pós-operatórias, além de outros cuidados de ordem geral, como não realizar esforço físico, exposição ao sol e não fazer uso de qualquer tipo de bochecho nas primeiras 24 horas. Os pacientes foram aconselhados a não realizar crioterapia no período pós-operatório. O paciente que desenvolver qualquer complicação pós-operatória, como hemorragias, alveolite seca ou purulenta, foi tratado e conseqüentemente excluído da pesquisa.

Uma consulta foi agendada nas 48 h e 7 dias pós-operatórios, para observar e submeter os pacientes da pesquisa ao método de avaliação do edema e limitação da abertura bucal. Após 7 dias de pós-operatório, a sutura foi removida.

4.7 Método de avaliação da dor – escala visual analógica

Foi utilizada uma escala visual de onze pontos em caixa *Box Scale - 11* (BS-11) (42). Esta é uma linha com onze caixas idênticas cujos quadrados extremos representam os limites da dor, de ausente a severa, na qual os pacientes da pesquisa foram orientados a anotar a presença e o grau de dor manifestada durante os períodos de 6, 12, 24, 48 e 72 horas após a cirurgia. Na consulta de uma semana pós-operatória, foi realizada uma nova avaliação da dor pela mesma escala. Foi empregada uma ficha para cada paciente da pesquisa e o tratamento que foi utilizado junto com a referida escala.

Os pacientes foram instruídos a assinalar, com um “X”, em uma das caixas da escala visual de 11 pontos em caixa (BS-11) (Figura 2) na opção que melhor representava a intensidade da dor que sentiu naquele momento previamente determinado. A escala constituída de 11 caixas determinou que a extremidade do lado esquerdo (0) seja anotada a expressão

“nenhuma dor” e na extremidade oposta (10), o termo “pior dor possível”. Esses termos foram adaptados à BS-11 para melhor entendimento do paciente.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhuma dor	Pouca dor			Dor moderada			Dor grande		Dor insuportável	

Figura 2 – Escala visual de 11 pontos em caixa adaptada.

O protocolo de avaliação da dor foi fornecido aos pacientes ao final de cada intervenção cirúrgica contendo as escalas, para que estes assinalem os episódios de dor e o consumo de analgésicos, se for necessário.

4.8 Método de avaliação para números de analgésicos de resgate – NAR

Outra medida de desfecho para dor envolveu o número de analgésicos consumidos pelo paciente durante o período pós-operatório. Para o pós-operatório, apenas foram prescritos 750mg de paracetamol (acetaminofeno) para serem ingeridos conforme necessário a cada 6 horas em casos de dor. Os indivíduos foram instruídos a registrar o horário do primeiro consumo de analgésico, além disso, não foram induzidos a consumir ou não os medicamentos, apenas foram informados que geralmente eram medicamentos destinados ao alívio da dor, edema e trismo e só poderiam ser usados em casos de extrema necessidade para uma forma de resgate. A média ponderada correspondente aos valores de cada paciente de cada grupo foi obtido (44).

4.9 Método de avaliação do edema

O edema pré e pós-operatório foi estimado através de três mensurações realizadas com fita métrica (Figura 3) (44): a medida do ângulo mandibular até canto do olho, a medida do tragus até comissura labial e a medida do tragus até mento (porção central) (45). Estas medidas foram anotadas em fichas individuais antes da cirurgia (pré-operatório) e com 48 horas e 7 dias pós-operatórias.

Para aumentar a precisão da mensuração, todas as medidas foram repetidas pelo mesmo operador 3 vezes, para avaliar a confiabilidade do método (46), em máxima intercuspidação, e com os lábios em repouso.

O resultado final do edema foi calculado por meio da subtração do valor obtido na análise de 48 horas pós operatórias em relação ao pré operatório em cada ponto e tirado a média. A mesma forma foi utilizada para a avaliação de 7 dias pós operatórios.

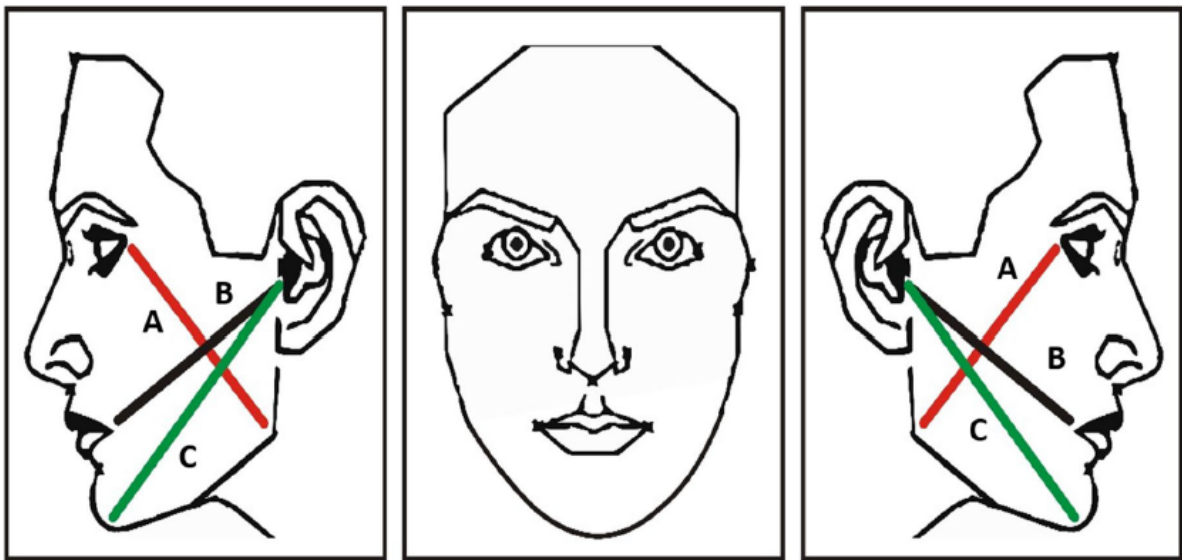


Figura 3 - Esquema representativo mostrando os pontos topográficos medidos para avaliação do edema.

A linha A representou o ponto do ângulo mandibular até o canto do olho. A linha B representou o ponto do tragus até a comissura labial e a linha C representava o ponto do tragus até o pogônio. Imagem obtida no estudo de Momesso et al, 2021 (44)

4.10 Método de avaliação da abertura bucal

Para avaliação da limitação da abertura bucal foi considerada a abertura bucal máxima pré-operatória e nas 48 horas e 7 dias pós-operatórios, medida em milímetros por meio de paquímetro digital (Mitutoyo[®] - Japão), entre a borda incisal dos incisivos centrais superiores e dos incisivos centrais inferiores do lado direito (abertura interincisal).

O resultado final da limitação de abertura bucal foi calculado por meio da subtração do valor obtido na análise de 48 horas pós operatórias em relação ao pré operatório. A mesma forma foi utilizada para a avaliação de 7 dias pós operatórios.

5. Análise Estatística

Os dados absolutos foram submetidos ao teste estatístico de normalidade (Shapiro-Wilk), para distribuição de homogeneidade ou heterogeneidade. Para as análises de VAS, Edema e trismo foi realizado o teste ANOVA two-way e o pós teste de eleição foi o Holm-Sidak. Foram considerados valores estatisticamente significativos quando $P < 0,05$. Apenas para análise de NAR o teste de homoscedasticidade falhou e, portanto, foi realizado um teste de Kruskal-Wallis para avaliação da significância.

6. Resultados

6.1 Dados demográficos

Foram avaliados um total de 66 pacientes durante a triagem inicial. Vinte e cinco pacientes foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão supracitados no texto. Cinco pacientes não foram incluídos por rejeitarem a participação na pesquisa, apesar de estarem dentro dos critérios de inclusão. Desta forma, 36 pacientes foram selecionados e submetidos ao processo de randomização e alocação nos três grupos experimentais. Após o período pós-operatório, 7 pacientes foram excluídos devido a ocorrência de alveolites, parestesias, ou até mesmo por não seguirem as orientações passadas corretamente, como ingestão de medicações sem relação com a pesquisa, não preenchimento dos formulários e que não retornaram para as mensurações e coleta de dados baseado no modelo CONSORT (Figura 4). Os dados demográficos relacionados à idade média, gênero, número e quais dentes foram removidos pode ser observado na tabela 1.

Variável	Valor
Número de pacientes	29
Idade (anos)	
Faixa etária	18 – 35
Idade média ± Desvio Padrão	24,30 ± 4,37
Sexo (%)	
Masculino	26,90%
Feminino	73,07%
Dentes (pacientes)	
38	9
48	15
38 e 48	12
TOTAL	36

Tabela 1 – Tabela com dados demográficos

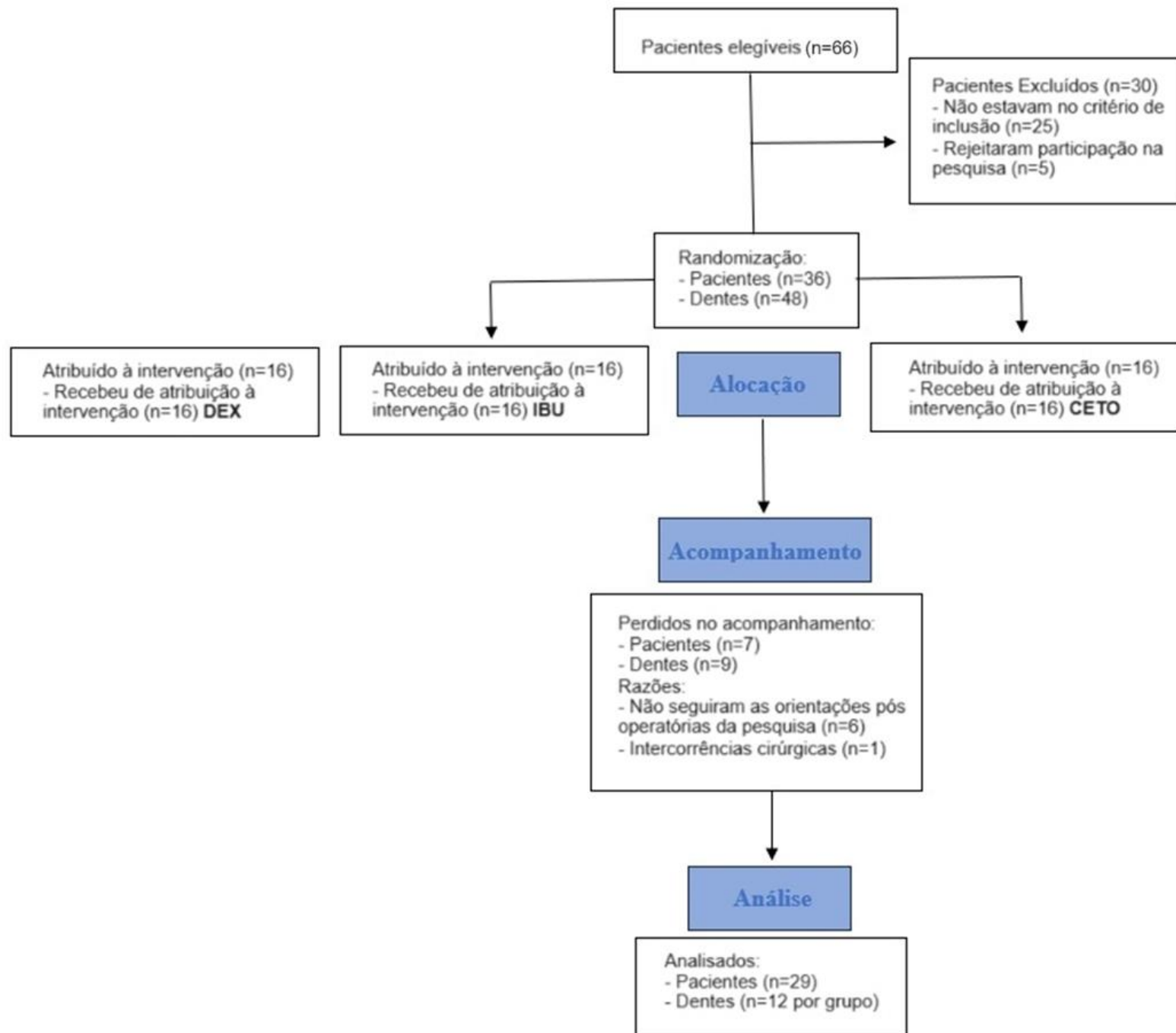


Figura 4 – Fluxograma dos pacientes triados conforme declaração CONSORT.

6.2 Análise da percepção da dor através da escala visual analógica (VAS)

Com relação aos dados relacionados a percepção da dor, foi possível observar que nas primeiras 6 horas de pós-operatório, os grupos CETO e IBU (média \pm desvio padrão – DP) (CETO: $2,9 \pm 2,2$; IBU: $3,7 \pm 2,3$) apresentaram percepção de dor significativamente mais baixa comparado ao grupo DEX ($5,2 \pm 2,5$) ($P < 0,05$ – Holm Sidak). Já às 12 horas de pós-operatório, foi possível observar uma queda para percepção de dor do grupo DEX ($1,5 \pm 1,4$), se aproximando dos grupos CETO ($0,8 \pm 1,2$) e IBU ($0,5 \pm 1,2$) que também apresentaram queda e permaneceram com valores mais baixos que DEX. Após o primeiro dia de pós-operatório (24 horas), observou-se que o grupo CETO ($0,7 \pm 1,1$) e IBU ($0,4 \pm 0,8$) mantiveram os valores baixos e o grupo DEX ($1,2 \pm 1,6$) permanece em queda nos valores. Do segundo dia de pós-operatório em diante, é possível observar que o grupo CETO e DEX se aproximam bastante, enquanto o grupo IBU apresenta um leve aumento durante os 3 períodos avaliados (48, 72h e 7d) ($P > 0,05$ – Holm Sidak). (Figura 5)

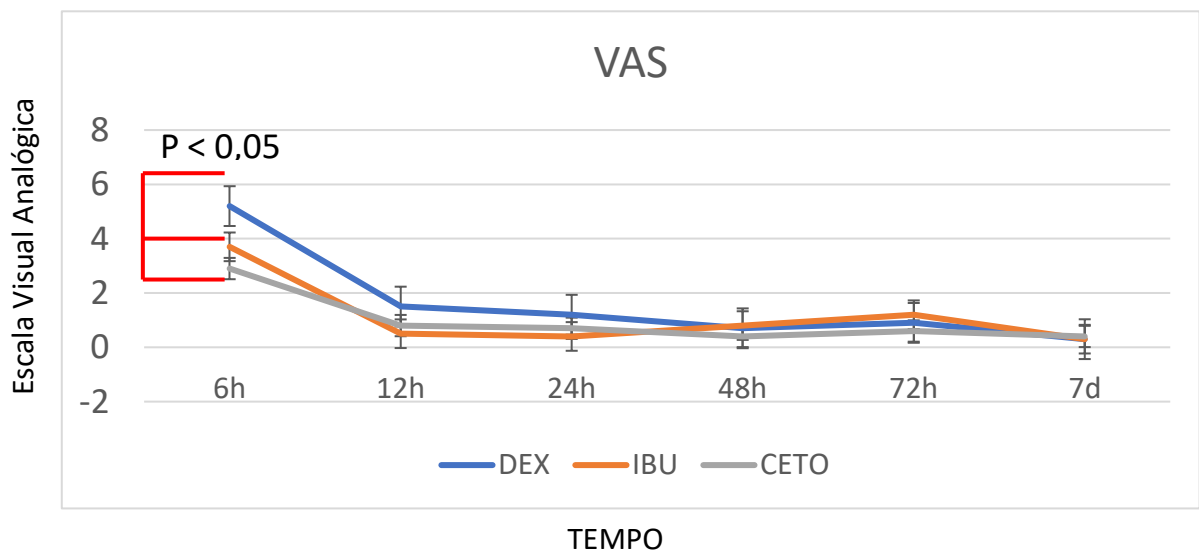


Figura 5 - Dados referentes à análise VAS. Foi possível observar que nas primeiras 6 horas de pós-operatório a percepção de dor dos grupos CETO e IBU foi significativamente menor do que DEX. ($P < 0,05$ – Holm-Sidak). Após 12 horas, os valores de IBU e CETO permanecem menores que DEX. Após 48 horas, os valores se aproximam, sendo CETO o que se mantém menor.

6.3 Número de analgésicos de resgate consumidos (NAR)

Com relação ao número de analgésicos de resgate consumidos no período pós-operatório, foi possível observar que o grupo DEX ($2,7 \pm 2,4$) foi o que mais consumiu analgésicos no período pós-operatório, atingindo uma média de 2,7 analgésicos. Já os grupos CETO ($1,8 \pm 2,0$) e IBU ($1,9 \pm 1,4$) apresentaram consumo bastante próximo com média de 1,8 e 1,9 respectivamente. Dessa forma, o grupo CETO foi o grupo que apresentou menor consumo de analgésicos de resgate no período pós-operatório, porém, os valores, por serem próximos não apresentaram significância estatística ($P = 0,907$ –ANOVA) (Figura 6).

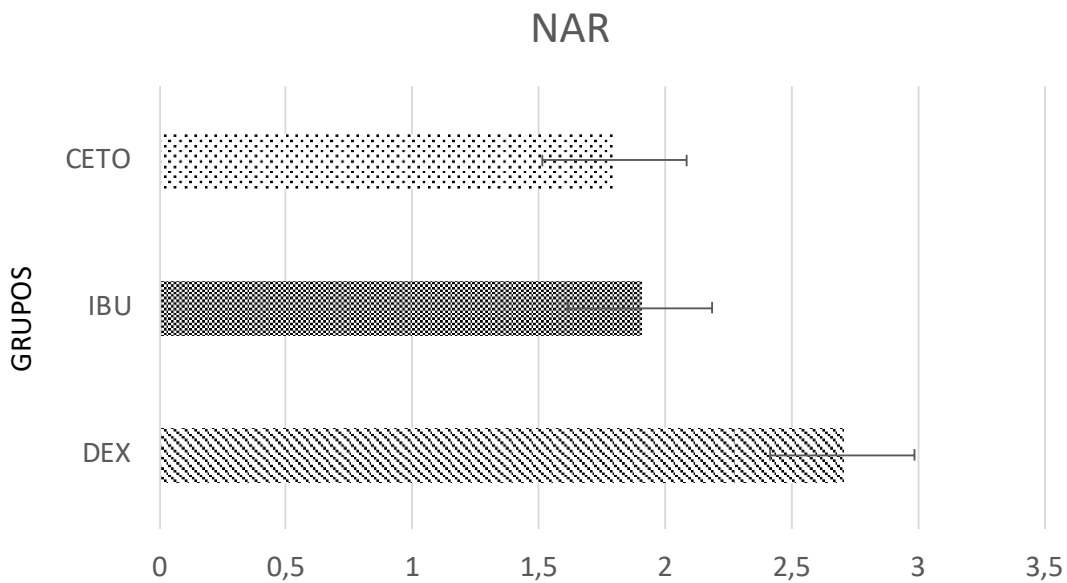


Figura 6 - Gráfico referente ao número de consumo de analgésico de resgate durante o período de pós-operatório. Não foi encontrada diferença estatisticamente relevante para qualquer comparação entre os grupos ($P = 0,907$; teste ANOVA).

6.4 Edema

Com relação aos dados obtidos na mensuração do edema pós-operatório, o grupo DEX ($0,5 \pm 0,3$) foi o que apresentou maior edema no período de 48 horas de pós-operatório. Nesse mesmo período, o grupo CETO ($0,37 \pm 0,17$) foi o que apresentou menor edema ($P > 0,05$ – Holm Sidak). No período de 7 dias, todos os grupos apresentaram redução importante do edema, sendo o grupo IBU ($0,11 \pm 0,12$) o que apresentou os menores valores (CETO: $0,18 \pm 0,25$; DEX: $0,22 \pm 0,16$) ($P > 0,05$ – Holm Sidak) (Figura 7).

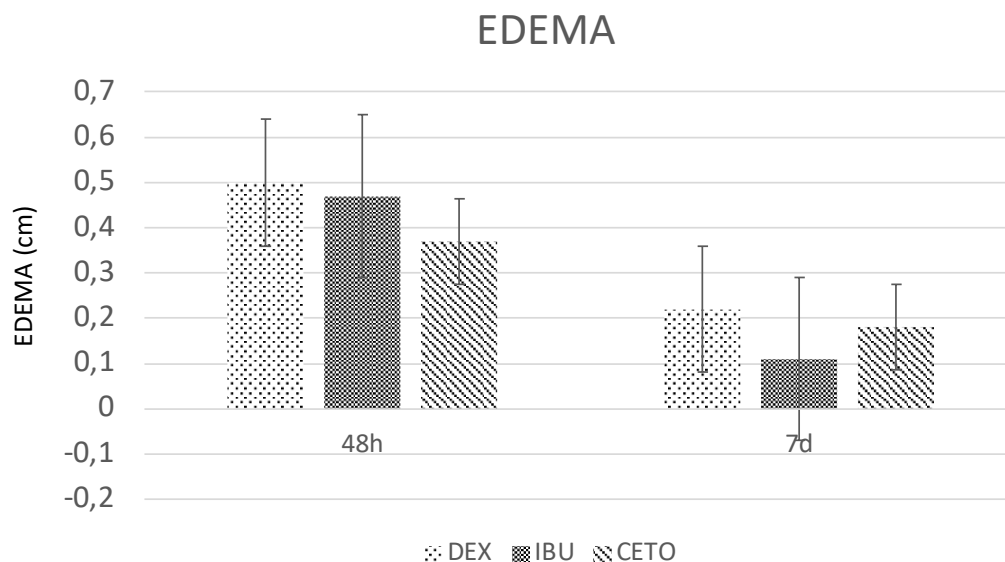


Figura 7 - Gráfico referente ao edema pós-operatório (cm). É possível observar que o grupo CETO apresentou menores valores para o edema pós-operatório, comparado aos grupos IBU e DEX, no período de 48 horas. Não houve diferença estatística entre os grupos ($P > 0,05$ – Holm-Sidak).

6.5 Trismo

Com relação aos dados obtidos referente ao trismo (limitação de abertura bucal) pós-operatório, foi possível observar que o grupo CETO apresentou valores significativamente menores para trismo, no período de 48 horas pós-operatório ($6,2 \pm 5,6$), comparado aos grupos IBU ($13,6 \pm 11,7$) e DEX ($15,8 \pm 7,8$) ($P < 0,05$ – Holm Sidak). Ainda com relação ao período de 48 horas pós-operatório, os grupos IBU e DEX não apresentaram diferenças significativas. No período de 7 dias pós-operatório, o grupo DEX ($4,2 \pm 3,7$) apresentou os menores valores para trismo, com muita proximidade do grupo CETO ($4,3 \pm 4,0$), enquanto o grupo IBU ($5,4 \pm 4,8$) apresentou os maiores valores para este parâmetro, no entanto todas as comparações sem diferença significativa ($P > 0,05$ – Holm Sidak) (Figura 8).

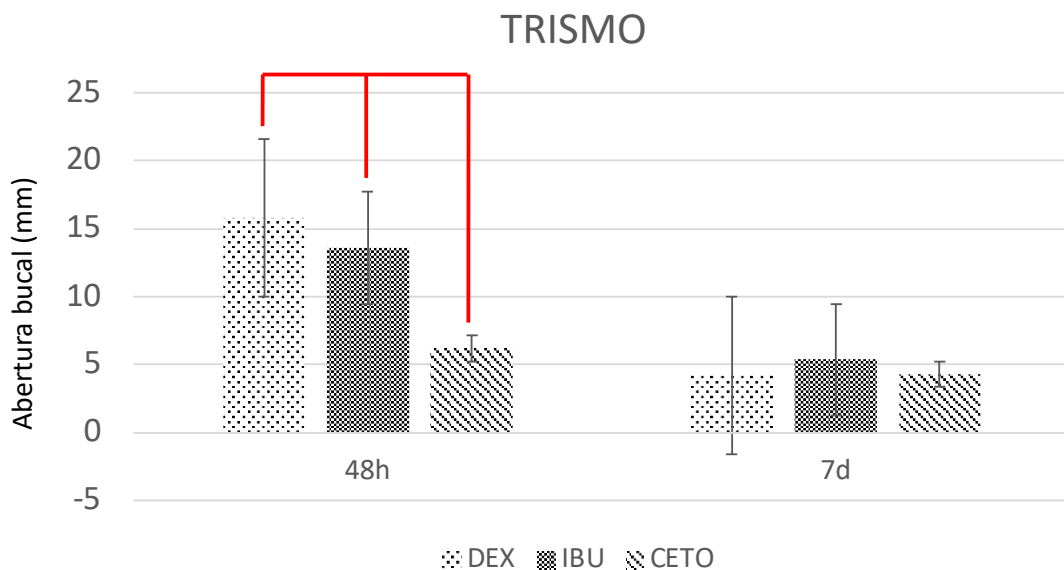


Figura 8 - Gráfico referente à abertura bucal máxima (mm). É possível observar que o grupo CETO apresentou o menor trismo pós-operatório no período de 48 horas, quando comparado ao grupo IBU e DEX ($P < 0,05$ – Holm Sidak).

7. Discussão

Este estudo teve como objetivo principal avaliar se os anti-inflamatórios esteroidais, como a dexametasona, são superiores ou igualmente potentes na redução dos principais sintomas pós-operatórios de cirurgias para a remoção de terceiros molares, como dor, edema e trismo, comparados aos tradicionais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o Ibuprofeno e o Cetorolaco, sendo a escolha destas medicações respectivamente em decorrência de seu uso e indicação para cirurgias bucais ser vasto na literatura (4,5,20-26) e devido seus bons resultados em relação ao perfil de segurança e potência analgésica (6,29-33,47). Este objetivo surge da escassez de estudos na literatura avaliando o uso de corticosteróides no pós-operatório de cirurgias bucais e não apenas com doses pré-operatórias. Os resultados demonstraram, no entanto, efeitos superiores dos AINEs avaliados, no que diz respeito à redução da percepção de dor, edema e trismo, ao longo de 7 dias de pós-operatório. Vale ressaltar que a terapia proposta pode ser utilizada também para outros procedimentos cirúrgicos, sendo a extração de terceiro molar incluso apenas um modelo experimental que pode ser bem aplicado para este tipo de desenho.

No processo de recuperação após cirurgias, durante o qual são observadas mudanças bem definidas no funcionamento endócrino e metabólico, evidencia-se a evolução de um processo dinâmico em que o paciente progride, alterando diariamente seu equilíbrio fisiológico. Esse processo tem início na fase conhecida como 'catabólica', que se inicia durante a cirurgia, caracterizada por um aumento progressivo nos níveis de catecolaminas, vasoconstrição periférica e redução da temperatura corporal. Essas alterações são desencadeadas pelo estresse emocional, o uso da anestesia, o ato cirúrgico em si e persistem no período pós-operatório, que compreende aproximadamente 24-48 horas após a intervenção (46). Em decorrência do fator da sintomatologia apresentar-se no seu auge ou próximo dele, foi optado pela reavaliação dos

pacientes às 48h pós-operatórias, além disso os pacientes foram orientados sobre a importância de não realizar crioterapia na região para maior fidedignidade da pesquisa.

Os anti-inflamatórios não esteroidais são tradicionalmente usados na odontologia para processos agudos de dor ou após procedimentos em que se é esperado uma resposta inflamatória exacerbada, tais como após a remoção de terceiros molares inferiores não erupcionados, motivo pelo qual foi adotado este modelo experimental para este estudo (1,2,3). O AINE Ibuprofeno tem posição de destaque entre os mais prescritos após a realização de cirurgias bucais, seja pela facilidade de acesso ou até mesmo por seu poder analgésico relevante (4,5). Por outro lado, outros AINEs, como o Cetorolaco, por exemplo, vem sendo utilizado na ortopedia com bastante eficácia (6) e, mais recentemente, na odontologia também. O poder analgésico do Cetorolaco pode ser demonstrado pelo estudo de Pathi et al (2020), no qual os autores comparam o uso do Cetorolaco 30 mg com o potente analgésico opiáceo Tramadol 50 mg, por via endovenosa, após a remoção de terceiros molares. Observou-se que o Cetorolaco apresentou superioridade no controle da dor, através das análises por escala visual analógica (VAS) e pela média de analgésicos de resgate consumidos (47). Além disso, a revisão sistemática de Isordia-Espinoza et al, 2022 (32) comparou o uso do Cetorolaco com outros agentes analgésicos após a remoção de terceiros molares e observou que além da diminuição na percepção da dor há menor presença de reações adversas.

O uso da dexametasona no pós-operatório de cirurgias para remoção de terceiros molares tem sido pouco relatado. No entanto, seu uso no pré-operatório vem sendo amplamente relatado por décadas (1, 5, 33-36, 39). Laureano et al, 2008(9) compararam as doses pré-operatórias de 4 mg e 8 mg de dexametasona oral uma hora antes da extração de terceiros molares. Os autores observaram que a dose 8 mg apresentou superioridade significativa na redução do edema e trismo, no entanto, sem alterar a percepção de dor no pós-operatório. Já os estudos de Momesso et al, 2021(43) e Ramires et al, 2021(44) mostraram que a combinação de

Dexametasona e AINEs de maneira preemptiva melhora a dor, edema e trismo, sem necessidade do uso de anti-inflamatórios no pós-operatório.

Apesar da dexametasona isolada não parecer exercer grandes efeitos na redução da dor pós-operatória, Lima et al, 2017(7), observaram que quando comparada ao AINE diclofenaco, a dexametasona no pós-operatório foi superior na redução das variáveis dor, edema e trismo.

Além disso, é sabido que os AINEs podem provocar efeitos adversos importantes nos sistemas cardiovascular e gastrointestinal (48, 49). Dessa forma, este estudo avaliou os efeitos do uso oral de 4mg de dexametasona durante 3 dias, no pós-operatório da remoção de terceiros molares, comparando com potentes e usuais AINEs, como o cetorolaco e ibuprofeno. No que diz respeito aos parâmetros de percepção de dor, como a avaliação através da escala visual analógica (VAS) e número de analgésicos consumidos (NAR), foi possível observar que durante as primeiras 6 horas de pós-operatório, período crucial no limiar de dor do paciente, os AINEs (CETO e IBU) demonstraram superioridade significativa perante o corticosteroide dexametasona ($P < 0,05$ – Holm Sidak).

O efeito permaneceu durante o primeiro dia de pós-operatório. Do segundo dia em diante, foi possível observar que o Ibuprofeno (IBU) demonstrou perder o efeito analgésico, enquanto a Dexametasona (DEX) melhorou seu efeito, se aproximando aos valores de percepção de dor do grupo CETO. Este efeito tardio da Dexametasona pode ser explicado pelo fato de a medicação ter seu efeito permanente durante 3 dias no organismo (7).

Apesar do cetorolaco ter demonstrado diminuir a percepção de dor do paciente no pós-operatório, comparado ao ibuprofeno e dexametasona, o número de analgésicos de resgate consumidos pelos diferentes grupos foi bastante próximo, no entanto os resultados de VAS coadunam com o número de analgésicos de resgate consumidos, já que o grupo CETO foi o que menos consumiu analgésicos no pós-operatório (média de 1,8), enquanto os grupos IBU e DEX consumiram a média de 1,9 e 2,7 analgésicos de resgate, respectivamente. No entanto, as

diferenças não são significativas o suficiente para efeitos comparativos, o que denota que todos os anti-inflamatórios tiveram efeito analgésico durante seu uso.

Em contraste ao fato de os corticosteróides apresentarem efeitos positivos na redução do edema e trismo (8,9), o cetorolaco demonstrou diminuir esses parâmetros quando utilizado no pós-operatório. Com relação ao edema, apesar da diferença não significativa, o cetorolaco apresentou maior redução no edema, no período de 48 horas de pós-operatório quando comparado aos grupos IBU e DEX, sendo o grupo que recebeu o corticosteróide apresentou os valores mais elevados de edema, neste período. Além disso, o cetorolaco demonstrou o melhor controle para o trismo pós-operatório no período de 48 horas, proporcionando valores significativamente menores com relação aos grupos IBU e DEX ($P < 0,05$ – Holm Sidak).

É sabido que a presença de edema e trismo contribui consideravelmente para o aumento na percepção de dor, uma vez que há maior pressão intra-articular, além de maior pressão sobre o feixe nervoso da região, decorrente do acúmulo de líquido nas camadas musculares (9). Dessa maneira, o cetorolaco pode ter melhorado a percepção de dor também decorrente dos melhores resultados para esses parâmetros, além de ser um potente inibidor de prostaglandinas, como já relatado (49). Além disso, Laureano et al, 2008(9) sugere que os corticosteróides podem não ter efeito significativo na redução da dor, devido a serem inibidores naturais da beta-endorfina, importante analgésico endógeno produzido pelo nosso organismo.

O controle dos sintomas pós-operatórios na remoção de terceiros molares vem sendo objeto de estudo há muito tempo, já que controlar esses parâmetros é fundamental para que o paciente tenha maior confiança no seu cirurgião, além de proporcionar maior conforto para o paciente e, conseqüentemente, diminuição da ansiedade e fobia dos pacientes com relação a este tipo de procedimento. Além disso, a melhor estratégia de analgesia para o paciente reduz drasticamente o consumo excessivo de analgésicos opioides, que vem sendo relatado como um grande problema de saúde pública nos EUA (51).

Apesar das limitações deste estudo, como avaliar outros AINEs amplamente utilizados, bem como a possibilidade de ter um espectro maior de pacientes incluídos, foi possível observar que houve sinalização para melhores efeitos pós-operatórios no uso de AINEs comparado com a dexametasona, mesmo quando esta é utilizada no pré-operatório na dose 8 mg, como foi neste estudo. Apesar dos AINEs apresentarem efeitos colaterais importantes, os pacientes que participaram do estudo não apresentaram nenhuma queixa de desconforto gastrointestinal, durante o uso. Além disso, é importante ressaltar que os pacientes incluídos eram todos sistemicamente hígidos (ASA I). Outro ponto relevante a ser considerado é que a média de tempo das cirurgias foi de 8,3 minutos desde a incisão até o início da sutura, sendo que quanto maior o tempo de manipulação e conseqüente exposição cirúrgica, o grau de sintomatologia pós-operatória tende a ser mais intenso (52). Além disso, apenas um cirurgião foi responsável por todos os procedimentos. Isso contribui bastante para que o processo inflamatório seja controlado no pós-operatório.

8. Conclusão

Dessa forma, sugere-se que o cetorolaco apresentou de forma significativa redução da percepção de dor nas primeiras horas do pós-operatório e da limitação de abertura bucal nos primeiros dias, além de reduzir o edema, demonstrando ser a melhor opção na estratégia de analgesia e anti-inflamatória após a remoção cirúrgica dos terceiros molares não erupcionados em relação ao ibuprofeno e o dexametasona.

9. Referências

1. Bauer, HC et al. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg*, v. 17, n. 3, p. 165-71, Sep 2013. ISSN 1865-1550.
2. Avelar, R. L. et al. Effect of partially selective cyclooxygenase-2 inhibitor in the removal of third molars. *J Craniofac Surg*, v. 23, n. 2, p. e108-12, Mar 2012. ISSN 1049-2275. Isiordia-Espinoza, M., Bologna-Molina, R., Hernández-Miramontes, Y., Zapata-Morales, J., Alonso-Castro, A., Martínez-Morales, F., ... Franco-de la Torre, L. (2018). Pharmacological Control of Complications Following to Third Molar Removal: Evidence Based on A Meta-Analysis. *Drug Research*. doi:10.1055/a-0637-8948
3. Moore RA, Barden J, Derry S, McQuay HJ. Gerenciando potencial viés de publicação. In: McQuay HJ, Kalso E, Moore RA editor(es). *Revisões Sistemáticas na Pesquisa da Dor: Metodologia Refinada*. Seattle: IASP Press, 2008:15–24.
4. Boers, M. (2001). "NSAIDS and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection." *The Lancet* 357(9264): 1222-1223
5. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 May;107(5):630-40. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.11.005. Epub 2009 Jan 20. PMID: 19157919.
6. Erdil, A., Akbulut, N., Altan, A., & Demirsoy, M. S. (2020). Comparison of the effect of therapeutic elastic bandage, submucosal dexamethasone, or dexketoprofen trometamol on inflammatory symptoms and quality of life following third molar surgery: a randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 25(4), 1849–1857. doi:10.1007/s00784-020-03487-y

7. Lima, C. A. A., Favarini, V. T., Torres, A. M., da Silva, R. A., & Sato, F. R. L. (2017). Oral dexamethasone decreases postoperative pain, swelling, and trismus more than diclofenac following third molar removal: a randomized controlled clinical trial. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 21(3), 321–326. doi:10.1007/s10006-017-0635-0
8. Almeida, R. de A. C., Lemos, C. A. A., de Moraes, S. L. D., Pellizzer, E. P., & Vasconcelos, B. C. (2018). Efficacy of corticosteroids versus placebo in impacted third molar surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. doi:10.1016/j.ijom.2018.05.023
9. Laureano Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Feb 1;13(2):E129-32. PMID: 18223530.
10. Coppa A, Bondioli L, Cucina A, et al. Paleontology: early Neolithic tradition of dentistry. *Nature*. 2006;440:755-756.
11. Wynbrandt J. *The Excruciating History of Dentistry: Toothsome Tales and Oral Oddities from Babylon to Braces*. New York, NY: St. Martin's Press; 1998.
12. Aristotle. *Minor Works*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1936.
13. Guerini V. *A History of Dentistry From the Most Ancient Times Until the End of the 18th Century*. Pound Ridge, NY: Milford; 1969. 7. Kells CE. Impacted lower third molars. *Dental Cosmos*. 1918;60:101-107.
14. Kells CE. Impacted lower third molars. *Dental Cosmos*. 1921;63:101-114.
15. Kells CE. Removal of the impacted third molar: stereoscopic Skiagraphy. *Dent Dig*. 1904;10:1-17.

16. Ngeow WC, Lim D. Do corticosteroids still have a role in the management of third molar surgery? *Adv Ther.* 2016;33:1105-1139.
17. Herrera-Briones FJ, Prados S_ánchez E, Reyes Botella C, et al. Update on the use of corticosteroids in third molar surgery: systematic review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116:e342-e351
18. Roszkowski, M.T.; Swift, J.Q.; Hargreaves, K.M. Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandina E2, leukotriene B4, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. *Pain* 1997, 73, 339–345.
19. Chopra, D.; Rehan, H.S.; Mehra, P.; Kakkar, A.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of paracetamol, serratiopeptidase, ibuprofen and betamethasone using the dental impaction pain model. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009, 38, 350–355.
20. Schultze-Mosgau, S.; Schmelzeisen, R.; Frölich, J.C.; Schmele, H. Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1995, 53, 2–7.
21. Franco-de la Torre, L.; Figueroa-Fernández, N.P.; Franco-González, D.L.; Alonso-Castro, Á.J.; Rivera-Luna, F.; Isiordia-Espinoza, M.A. A Meta-Analysis of the Analgesic Efficacy of Single-Doses of Ibuprofen Compared to Traditional Non-Opioid Analgesics Following Third Molar Surgery. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 360.
22. Mehlisch, D.R.; Jasper, R.D.; Brown, P.; Korn, S.H.; McCarroll, K.; Murakami, A.A. Comparative study of ibuprofen lysine and acetaminophen in patients with postoperative dental pain. *Clin. Ther.* 1995, 17, 852–860.
23. Bailey, E.; Worthington, H.V.; vanWijk, A.; Yates, J.M.; Coulthard, P.; Afzal, Z. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2013, CD004624.

24. Esteller-Martínez, V.; Paredes-García, J.; Valmaseda-Castellón, E.; Berini-Aytés, L.; Gay-Escoda, C. Analgesic efficacy of diclofenac sodium versus ibuprofen following surgical extraction of impacted lower third molars. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2004, 9, 448–453.
25. Gazal, G.; Al-Samadani, K.H. Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations. *Saudi Med. J.* 2017, 38, 284–291
26. Moore, R.A.; Derry, S.; Aldington, D.; Wiffen, P.J. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults-an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, 2015, CD008659
27. Akinbade, A.O.; Ndukwe, K.C.; Owotade, F.J. Comparative analgesic effects of ibuprofen, celecoxib and tramadol after third molar surgery: A randomized double blind controlled trial. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2018, 19, 1334–1340.
28. Litvak KM, McEvoy GK. Ketorolac, an injectable nonnarcotic analgesic. *Clin Pharm.* 1990;9(12):921-935.
29. Buckley MM, Brogden RN. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs.* 1990;39(1):86-109.
30. Redden RJ. Ketorolac tromethamine: an oral/injectable nonsteroidal anti-inflammatory for postoperative pain control. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992;50(12):1310-1313.
31. Tirupathi S, Rajasekhar S, Maloth SS, Arya A, Tummalakomma P, Lanke RB Pre-emptive analgesic efficacy of injected ketorolac in comparison to other agents for third molar surgical removal: a systematic review. *J Dent Anesth Pain Med.* 2021;21(1):1-14.
32. Isiordia-Espinoza MA, Alonso-Castro AJ, Serafín-Higuera N, Castañeda-Santana DI, de la Rosa Coronado M, Bologna-Molina RE. Postoperative administration of ketorolac

- compared to other drugs for pain control after third molar surgery: A meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Jun;88(6):2591-2604. doi: 10.1111/bcp.15241. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35083768.
33. Antunes AA, Avelar RL, Martins Neto EC, Frota R, Dias E. Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg* 2011;15:217-23
34. Kurihara A, Ohuchi K, Tsurufuji S. Reduction by dexamethasone of chemotactic activity in inflammatory exudates. *Eur J Pharmacol* 1984;101:11-6.
35. Neupert EA 3rd, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50:1177-82; discussion 1182-3.
36. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110:191-200.
37. Giri KY, Joshi A, Rastogi S, Dandriyal R, Indra B Prasad N, Singh HP, et al. Efficacy of intravenous dexamethasone administered preoperatively and postoperatively on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. A comparative study. *Oral Surg* 2019; 12:110-7.
38. Fokunang C, Fokunang ET, Frederick K, Ngameni B, Ngadjui B. Overview of non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) in resource limited countries. *MOJ Toxicol* 2018;4:5-13.
39. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:630-40.

40. Simone JL, Jorge WA, Horliana AC, Canaval TG, Tortamano IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res* 2013;27:266-71.
41. Lima CAA, Favarini VT, Torres AM, da Silva RA, Sato FRL. Oral dexamethasone decreases postoperative pain, swelling, and trismus more than diclofenac following third molar removal: a randomized controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg* 2017;21:321-26.
42. Jensen, M. P., Karoly, P., & Braver, S. (1986). The measurement of clinical pain intensity: A comparison of six methods. *Pain*, 27(1), 117–126
43. Momesso GAC, Grossi-Oliveira GA, Silva WPP, Akira R, Chiba F, Polo TOB, de Lima Neto TJ, Rios BR, Bassi APF, Sumida DH, Han M, Miloro M, Faverani LP. A triple-blind randomized clinical trial of different associations between dexamethasone and non-steroids anti-inflammatories for preemptive action in third molar extractions. *Sci Rep*. 2021 Dec 27;11(1):24445.
44. Ramires, G. A. D. et al. Combination of etodolac and dexamethasone improves preemptive analgesia in third molar surgery: A randomized study. *Clin. Oral. Invest.* 25, 2297–2305.
45. Markovic A, Todorovic Lj. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Mar;36(3):226-9. doi: 10.1016/j.ijom.2006.10.006. Epub 2006 Dec 8. PMID: 17157479.
46. Şimşek T, Şimşek HU, Cantürk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2014 Sep 1;30(3):153-9.
47. Pathi J, Vidya KC, Sangamesh NC. Tramadol versus ketorolac for pain management after third molar surgery. *Natl J Maxillofac Surg*. 2020 Jul-Dec;11(2):236-240.

48. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821-47.
49. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1592-601.
50. Martins-de-Barros AV, Barros AM, Siqueira AK, Lucena EE, Sette de Souza PH, Araújo FA. Is Dexamethasone superior to Ketorolac in reducing pain, swelling and trismus following mandibular third molar removal? A split mouth triple-blind randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021 Mar 1;26(2):e141-e150.
51. Steinmetz CN, Zheng C, Okunseri E, Szabo A, Okunseri C. Opioid Analgesic Prescribing Practices of Dental Professionals in the United States. *JDR Clin Trans Res.* 2017 Jul;2(3):241-248.
52. Bauer, Henrique Camargo. Associação entre o tempo cirúrgico e infecção pós-operatória na exodontia de terceiros molares. 2016. Tese (Doutorado em Clínica Integrada) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. doi:10.11606/T.23.2016.tde-04102016-15053