

Estudo comparativo sobre a eficácia de duas drogas de ação anti-inflamatória (Etoricoxib e Diclofenaco) após exodontia de terceiros molares inferiores inclusos.

Comparative study of the efficacy of two different anti-inflammatory drugs (Etoricoxib and Diclofenac) following removal of impacted lower third molars.

Marisa Aparecida Cabrini Gabrielli ^I | Eduardo Hochuli-Vieira ^I | Valfrido Antônio Pereira-Filho ^{II} | Mário Francisco Real Gabrielli ^{III} | Raphael Freitas de Souza ^{III} | Bruno Tochetto Primo ^{IV} | Leandro Eduardo Klüppel ^V

RESUMO

Neste trabalho, os autores compararam clinicamente a eficácia de duas drogas de ação anti-inflamatória: o Etoricoxib (Arcoxia®) e Diclofenaco (Olfen®) no controle da dor pós-operatória, na exodontia de terceiros molares inclusos. Foram selecionados 15 pacientes adultos da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Araraquara – Unesp que necessitavam de extrações de terceiros molares inferiores bilateralmente. As drogas foram administradas na primeira e na segunda cirurgia aleatoriamente. A dor foi avaliada por meio de escala analógica visual, por 72 horas pós-operatórias. Concluiu-se, após a análise dos resultados, que não houve diferenças estatísticas significantes entre as duas drogas no controle da dor pós-operatória.

DESCRITORES: Dor; Terceiros molares; Anti-inflamatórios.

ABSTRACT

In this article the authors clinically compare the efficacy of two different anti-inflammatory drugs - Etoricoxib (Arcoxia®) and Diclofenac (Olfen®) – in the control of postoperative pain resulting from the surgical removal of impacted lower third molars. Fifteen patients requiring the extraction of bilaterally impacted lower third molars were selected at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at the Araraquara School of Dentistry – UNESP. The drugs were randomly administered during the first and second surgical procedures. Pain was evaluated by means of a visual analogic scale for 72 hours following the surgical procedure. After statistical analysis of the results, the authors concluded that there were no significant differences in terms of postoperative pain control between the two drugs studied.

KEY WORDS: Pain; Third molars; Anti-inflammatory.

I. Doutor em CTBMF. Professor Assistente Doutor da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

II. Doutor em CTBMF. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

III. Doutor em Reabilitação Oral pela Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP. Professor da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - USP.

IV. Mestre em CTBMF. Residente em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Universidade Federal do Paraná - UFPR

V. Doutor em CTBMF; Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Universidade Estadual de Ponta Grossa - PR.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a cirurgia para extração do terceiro molar incluso causa um processo inflamatório mais severo que a extração do dente normalmente erupcionado. Assim, frequentemente, a dor pós-operatória surge com intensidade de moderada a severa¹, o que faz com que mais de 90% dos pacientes necessitem de analgesia pós-operatória^{2,3}. Além da dor, o edema e a limitação da abertura bucal relacionados ao processo inflamatório são condições comumente observadas⁴. Enquanto a dor pós-operatória atinge um maior índice durante as primeiras doze horas, o edema e o trismo podem desenvolver-se de 3 a 5 dias após a cirurgia⁴.

O modelo de análise de dor pós-operatória (por meio da exodontia de terceiros molares inclusos), como descrito por Cooper e Beaver (1976)⁵, é reconhecido como eficaz para a avaliação dos agentes analgésicos e para detectar diferenças entre os agentes terapêuticos utilizados^{6,7}.

A tentativa de controlar a dor frequentemente começa com a administração de analgésicos básicos, tais como ácido acetil salicílico, acetaminofen, dipirona, paracetamol, porém esses compostos nem sempre propiciam controle adequado ou, algumas vezes, não exercem atividade anti-inflamatória. No entanto, os anti-inflamatórios não esteroides, que possuem propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, têm sido amplamente usados no controle da dor e da inflamação⁸. Vane (1971)⁹ propôs que a inibição da síntese de prostaglandinas seria o meio pelo qual os anti-inflamatórios não esteroidais proporcionariam o seu efeito terapêutico. Entretanto, acreditava-se que a síntese da prostaglandinas, a partir do ácido aracdônico, era intermediada por uma única enzima, que é a COX, porém, atualmente, se sabe que existem duas formas de COX, a COX-1 e a COX-2, sendo a primeira constitutiva e a última mediadora de processos inflamatórios. Portanto, as propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, atribuídas aos anti-

inflamatórios não esteroidais, estão relacionados à inibição da COX-2 e não, à COX-1.

Na literatura odontológica, a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais é amplamente avaliada e discutida. Entretanto, esse grande enfoque é dado, principalmente, às drogas inibidoras não específicas da COX-2, como é o caso dos diclofenacos^{10,11}. Apesar de a literatura médica demonstrar uma série de estudos com relação aos efeitos analgésicos e anti-inflamatórios dos inibidores específicos da COX-2^{12,13,14}, não há, no momento, muitas publicações no que diz respeito ao controle da dor de origem ca.

FRICKE et al.¹⁵, em 2002, avaliaram, por meio de questionário, a dor após exodontia de molares mandibulares, comparando a utilização de 40mg de valdecoxibe, 50 mg rofecoxibe e placebo, e concluíram que o grupo que fez uso do valdecoxib apresentou melhor controle da dor.

DANIELS et al. (2002)¹⁶ compararam a eficácia analgésica do Valdecoxib 20 e 40mg com Oxiconona 10mg/Paracetamol 1000mg na remoção de molares inclusos e verificaram que 20 ou 40 mg de Valdecoxib demonstraram ser tão efetivo quanto à associação de medicamentos no controle da dor.

GUIMARÃES et al., em 2004¹⁷, avaliaram a eficácia analgésica de duas drogas anti-inflamatórias, o diclofenaco de potássio 150 mg/dia e o rofecoxib 50 mg/dia e concluíram que as duas drogas comportaram-se da mesma forma no controle da dor.

Dessa maneira, parece-nos viável a comparação entre o diclofenaco, inibidor não específico da COX-2, com o etoricoxib, inibidor específico da COX-2, no controle da dor odontogênica.

O objetivo deste trabalho foi o de comparar a eficácia de duas drogas de ação anti-inflamatória (Etoricoxib e Diclofenaco de sódio) no controle da dor pós-operatória, após exodontia de terceiros molares inferiores.

METODOLOGIA

Fizeram parte desse experimento 15 pacientes com idade variando de 14 – 26 anos (19,6 anos), sendo 9 indivíduos do gênero masculino e 6 do gênero feminino. Eles apresentaram-se assintomáticos e com indicações precisas para exodontia dos terceiros molares inferiores inclusos bilaterais (em posições semelhantes). Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa foram devidamente informados e esclarecidos quanto aos seus objetivos e riscos, assinando um documento de informação e consentimento (o mesmo ou o responsável) para que fossem nela incluídos.

Por meio de anamnese, os pacientes que possuíam história médica significativa ou que estiveram fazendo uso de qualquer medicação sistêmica foram excluídos da pesquisa. A quantidade total de unidades posológicas (3 comprimidos em ambos os grupos), além de 12 comprimidos de dipirona sódica, foi fornecida pela secretária, e a droga anti-inflamatória era administrada uma hora antes do procedimento. Essas medicações foram embaladas e codificadas, sendo que nem o cirurgião nem o paciente tinham conhecimento de qual droga estava sendo utilizada, mantendo, assim, a condição de duplo cego e de experimento cruzado.

Foram administradas, aleatoriamente, as seguintes medicações:

Grupo 1 – Etoricoxib 120mg (Arcoxia TM- Merck Sharp & Dohme - apresentação em comprimidos revestidos, na posologia de 1 vez ao dia)

Grupo 2 – Diclofenaco sódico 100mg (Olfen 100SR - Mepha - apresentação em depocaps, na posologia de 1 vez ao dia).

Todos os pacientes fizeram uso das duas medicações em épocas diferentes, ou seja, quando da extração do lado direito, procedeu-se à utilização de um dos medicamentos, enquanto que, para o lado esquerdo, esse medicamento foi substituído pela outra droga do estudo.

Antes de iniciar a cirurgia propriamente dita, os

pacientes foram submetidos à antissepsia intra-bucal com digluconato de clorexidina a 0,12% e antissepsia extrabucal com polivinilpirrolidona-iodo. Em seguida, um campo fenestrado previamente autoclavado foi posicionado sobre o paciente de forma cobrir as áreas de contato com o profissional, ficando apenas a região peribucal e a nasal expostas para a realização da cirurgia, mantendo, dessa forma, uma cadeia asséptica adequada. A técnica anestésica de escolha foi o bloqueio dos nervos alveolar inferior e bucal, sendo realizado com mepivacaína a 2% com adrenalina 1:100.000 (DFL).

A incisão realizada foi a de Avellanal (1976)18 para a adequada exposição do campo operatório. Para ostectomia e odontosseção, foi utilizada uma broca tronco-cônica número 702 (SS WHITE - Rio de Janeiro - Brasil), para caneta de alta rotação, sob irrigação abundante, com soro fisiológico (Cloreto de Sódio a 0,9% - Glicolabor- São Paulo - Brasil). Após a extração do terceiro molar inferior, foi realizada a limpeza, regularização óssea da loja cirúrgica, irrigação com soro fisiológico (Cloreto de Sódio a 0,9% - Glicolabor- São Paulo - Brasil), e a sutura, com pontos simples de fio de seda 3-0 (Ethicon-Johnson & Johnson – São Paulo - Brasil).

Os pacientes foram orientados para os devidos cuidados pós-cirúrgicos, como: medidas hemostáticas locais, permanência em repouso por 24 horas, condutas alimentares adequadas (alimentos líquidos e frios no dia da cirurgia e alimentos líquidos e/ou pastosos na primeira semana) e a higienização intrabucal por meio de bochechos com antisséptico até a remoção de sutura, sendo o intervalo mínimo de tempo entre as cirurgias no mesmo indivíduo, de, pelo menos, 14 dias.

A quantidade de dor pós-operatória foi anotada por meio de uma escala analógica visual (EAV), seis horas após a administração das medicações^{19,20}. Essa escala consiste de uma reta de 100 mm de comprimento que permitirá quantificar a dor pós-operatória. As anotações foram realizadas pelos

pacientes por um período de 24, 48 e 72 horas, além destes dados o paciente também anotava, na ficha, a quantidade de analgésico que consumiu durante este período.

Os dados obtidos para avaliação da dor, por meio da escala analógica visual foram analisados por meio do teste de Friedman, a fim de se observar se os diferentes períodos de análise e a medicação anti-inflamatória influenciaram a intensidade da dor. Confirmada a existência de diferenças, a hipótese de que a medicação utilizada alterava os valores obtidos foi testada para cada um dos dias por meio de comparações post-hoc não paramétricas. Todos os teste foram conduzidos com um nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

Com o uso do anti-inflamatório Arcoxia®, obtiveram-se os seguintes valores medianos para a intensidade de dor pós-operatória (EAV; em mm): 1º dia = 1,3; 2º dia = 0,4; 3º dia = 0,0. Para o anti-inflamatório Olfen®, foram observadas as seguintes medianas: 1º dia = 0,6; 2º dia = 0,0; 3º dia = 0,0. O gráfico tipo box-plot (Figura 1) contém os resultados para ambos os medicamentos durante os três dias.

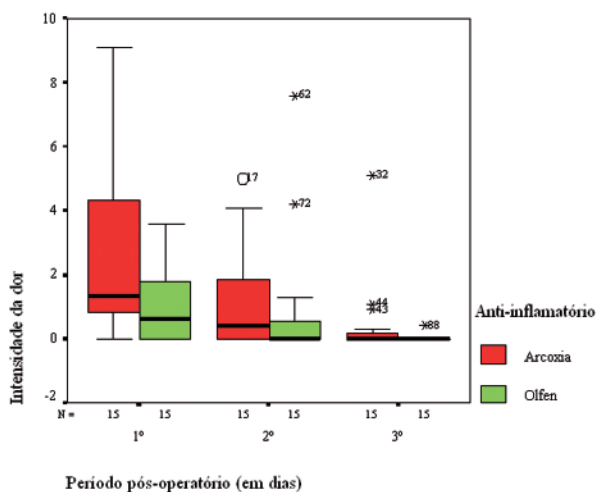


Figura 1. Intensidade da dor, avaliada por meio de EAV (valores em mm) para os anti-inflamatórios testados durante três dias.

A comparação dos resultados por meio do teste de Friedman encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre as seis situações. Ao serem comparados os dois anti-inflamatórios utilizados, observou-se que ambos comportaram-se, de maneira distinta, apenas no primeiro dia, momento no qual o medicamento Olfen® levou a uma analgesia mais efetiva. No entanto, os dois tratamentos propostos comportaram-se, de maneira semelhante, para o controle da dor, nos dias subsequentes.

Quanto ao consumo de analgésico para o anti-inflamatório Arcoxia® foi na média de 2,35 comprimido para o primeiro dia, 1,07 comprimidos para o segundo dia e 0,46 comprimido para o último dia avaliado. Entretanto, para o grupo do anti-inflamatório Olfen®, a média de consumo de analgésico foi menor para o primeiro dia (1,21 comprimido), e não diferindo do grupo do Arcoxia® nos demais dias. Sendo em média 1,24 comprimido no segundo dia e 0,31 comprimido no terceiro dia (Figura 2)

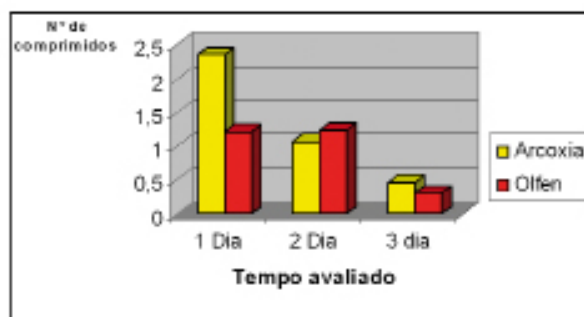


Figura 2. Consumo de analgésico em cada grupo.

No referente ao tempo cirúrgico, não houve diferença estatisticamente significativa para os dois grupos. A média para o grupo 1 foi de 17 minutos (10-30 minutos) e para o grupo 2, de 17,13 minutos, variando de 8 a 30 minutos (Figura 3).

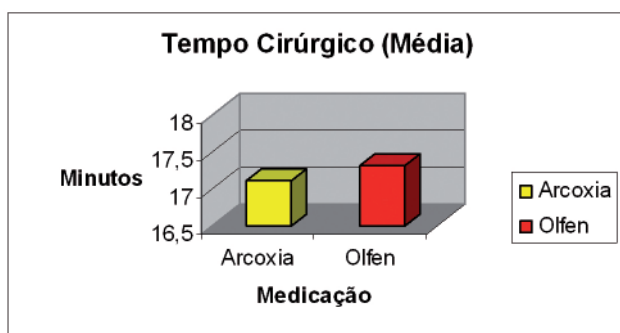


Figura 3. Média do tempo cirúrgico utilizado nas exodontias, nos dois grupos.

DISCUSSÃO

A cirurgia de terceiro molar incluso é muito utilizada como modelo clínico para o estudo da eficácia de analgésicos e anti-inflamatórios no controle da dor pós-operatória em cirurgia bucal¹. Esse modelo apresenta características ideais, são elas: população homogênea, utilização de adultos jovens com boas condições de saúde, procedimentos eletivos, cirurgias localizadas, tempo cirúrgico inferior a 30 minutos, início da dor variando entre 1 e 3 horas, dor contínua por várias horas⁵.

A escala analógica visual tem sido utilizada em estudos de eficácia analgésica após cirurgia bucal¹. Diferentes comprimentos de escala têm sido sugeridos no estudo da dor. Entretanto, nesse estudo, utilizamos a recomendada por Huskisson, em 1983²⁰. A opção pela utilização da EAV baseou-se principalmente no fato de esse método apresentar uma maior sensibilidade, quando comparado ao método descritivo, por meio do qual o paciente anota, entre os tipos de dor descrita (ausente, suave, moderada e severa), a que ele está sentindo no momento.

A distribuição da idade e do gênero neste estudo foi apropriada para avaliação de dor pós-operatória, pois se tratava de adultos jovens, com idade média de 19,6 anos, com distribuição semelhante entre o gênero masculino e o feminino. Assim como no estudo de Lysell e Anzén (1992)¹ foi realizada somente a exodontia dos terceiros molares inferio-

res, o que permite uma melhor avaliação da dor e o controle do edema. Este último não foi avaliado em nosso estudo. No que se refere ao tempo cirúrgico, este variou de 8–30 minutos, mantendo praticamente a mesma média nos dois grupos; o que eliminaria alguma cirurgia mais traumática, que poderia influenciar o resultado.

Os anti-inflamatórios não esteroides exercem seu mecanismo terapêutico e tóxico, sobretudo inibindo a enzima ciclo-oxigenase, que está envolvida na síntese de prostaglandina. Dentre elas, a ciclo-oxigenase-1 (constitutiva) é a principal responsável pelo mecanismo de proteção das mucosas, e a ciclo-oxigenase-2 (indutível) é a principal responsável pelo controle da inflamação.

Os anti-inflamatórios não específicos, como é o caso do diclofenaco, é um potente inibidor da ciclo-oxigenase; a falta de seletividade preocupa quanto ao uso crônico, já que este inibe a ciclo-oxigenase-1, que exerce as funções protetoras. Contudo o uso na odontologia, para controle da dor pós-operatória, não é um uso crônico, e, quando bem indicado, não nos parece potencializar o efeito tóxico da droga, contudo o mercado farmacêutico vem desenvolvendo novos estudos sobre os inibidores específicos da ciclo-oxigenase-2 e demonstrando nesses estudos que, além da não inibição das funções protetoras, os anti-inflamatórios seletivos apresentam melhores resultados no controle da dor pós-operatória^{15,16}.

Em nosso estudo, foi possível observar uma melhor ação no controle da dor nas primeiras 24 horas do medicamento Olfen®, que se trata de um inibidor não seletivo, entretanto as duas medicações tiveram o mesmo comportamento nos demais dias da pesquisa.

CONCLUSÕES

Dentro das condições experimentais deste estudo, é possível concluir que

- A maior incidência de dor pós-operatória está

associada às primeiras 24 horas;

- O anti-inflamatório Olfen® (COX1) apresentou melhor eficácia analgésica que o anti-inflamatório Arcoxia® (COX2) nas primeiras 24 horas.

REFERÊNCIAS

1. Lysell L, Anzén B. Pain control after third molar surgery a comparative study of ibuprofen (Ibuprofen) and a paracetamol/codeine combination (Citodon). *Swed Dent J.* 1992;16(4):151-60.
2. Dionne RA, Cooper SA. Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperation pain after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978 Jun;45(6):851-6.
3. Seymour RA, Blair GS, Wyatt FA. Post-operative dental pain and analgesic efficacy. Part II. Analgesic usage and efficacy after dental surgery. *Br J Oral Surg.* 1983 Dec;21(4):298-303.
4. van Gool AV, Ten Bosch JJ, Boering G. Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molars. *Int J Oral Surg.* 1977 Feb;6(1):29-37.
5. Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin Pharmacol Ther.* 1976 Aug;20(2):241-50.
6. Cooper SA. Models for clinical assessment of oral analgesia. *Am J Med.* 1983 Nov 14;75(5A):24-9.
7. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P. Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol.* 1989 Nov;29(11):1026-30.
8. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001 Aug 9;345(6):433-42.
9. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971 Jun 23;231(25):232-5.
10. Bakshi R, Frenkel G, Dietlein G, Meurer-Witt B, Schneider B, Sinterhauf U. A placebo-controlled comparative evaluation of diclofenac dispersible versus ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery. *J Clin Pharmacol.* 1994 Mar;34(3):225-30
11. Roelofse JA, Van der Bijl P, Joubert JJ. Analgesic and anti-inflammatory efficacy of tenoxicam and diclofenac sodium after third molar surgery. *Anesth Prog.* 1996 Fall;43(4):103-7.
12. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A et al., Interleukin-1-mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature.* 2001 Mar 22;410(6827):471-5.
13. Riendeau D, Percival MD, Brideau C et al., Etoricoxib (MK-0663): Preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Feb;296(2):558-66.
14. Chauret N, Yergey JA, Brideau C, Friesen RW, Mancini J, Riendeau D, Silva J, Styhler A, Trimble LA, Nicoll-Griffith DA. In vitro metabolism considerations, including activity testing of metabolites, in the discovery and selection of the COX-2 inhibitor etoricoxib (MK-0663). *Bioorg Med Chem Lett.* 2001 Apr 23;11(8):1059-62.
15. Fricke J, Varkalis J, Zwillich S, Adler R, Forester E, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib is more efficacious than Rofecoxib in relieving pain associated with oral surgery. *Am J Ther.* 2002 Mar-Apr;9(2):89-97.
16. Daniels SE, Desjardins PJ, Talwalker S, Recker DP, Verburg KM. The analgesic efficacy Valdecoxib vs Oxycodone Acetaminophen in oral surgery. *J Am Dent Assoc.* 2002 May;133(5):611-21.

17. Guimarães MS, Pereira Filho, VA, Pizauro RJL, Souza RF, Gabrielli MFR. Estudo comparativo sobre a eficácia de duas drogas de ação antiinflamatória (rofecoxib e diclofenaco potássico) após exodontia de terceiros molares inclusos. Revista da Faculdade de Odontologia de Anápolis. 2004; 6(1): 46-50.
18. Avellanal CD. Cirurgia Odontomaxilar. Buenos Aires: Ed. Ediar, 11p.,1946.
19. Keesling R, Keat AS. The efficacy of a placebo and several analgesics in the treatment of pain of alveolar osteitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1958 Jul;11(7):736-41.
20. Huskisson EC. Visual analogue scales pain measurement and assessment. In: Melzak R. Pain measurement and assessment. New York: Raven Press, 33 p., 1983.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Prof. Dr. Valfrido Antônio Pereira Filho
Rua Humaitá, 1680 - 2º andar
Araraquara / SP
CEP 14801-903
e-mail:dinho@foar.unesp.br

