

Paracetamol no controle da dor em exodontias simples

Paracetamol in pain control in simple extractions

Daniel Tiago Barbosa ^I | Vinícius Flores Cielo ^{II} | Marta Duarte ^{III} | Jocemar Ilha ^{IV}

RESUMO

Objetivo: verificar eficácia do paracetamol associado ou não ao Lornoxicam no controle do processo inflamatório e da dor em extrações simples. Metodologia: quatro pacientes com necessidade de extrações bilaterais, com idade entre 18 e 45 anos. As cirurgias foram consideradas individualmente (n = 4 cirurgias por grupo), Grupo 0 (placebo e Paracetamol) e Grupo 1 (Lornoxicam e Paracetamol). Em cada cirurgia, os participantes responderam uma Escala Analógica de Dor (EVA) de 100 mm, tomada até 48h após a cirurgia. Procederam-se a coletas de sangue em três tempos: antes da cirurgia, logo após e 72h depois desta. As amostras foram submetidas à análise laboratorial para mensuração dos níveis de Interleucina-6 e Proteína C-Reativa (PCR) nos três tempos. Resultados: Não houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos na análise da Escala de Dor. Os níveis de IL-6 foram maiores após as extrações e retornaram à normalidade após 72h, contudo não houve diferença significativa entre os grupos. Entretanto, os níveis de PCR elevaram-se após as cirurgias e mantiveram-se elevados após 72h. Os níveis de PCR foram maiores para o Grupo 0 no tempo 3, quando comparado ao Grupo 1. Conclusão: Paracetamol revelou-se eficaz no controle da dor pós-operatória, sendo facultativo o uso de Lornoxicam em extrações simples.

Palavras-chave: Paracetamol; PCR; Interleucina-6; Extração dentária.

ABSTRACT

Objective: To verify the effectiveness of paracetamol, whether or not associated with lornoxicam, in the control of inflammatory processes and pain in simple extractions. Methods: The sample comprised four patients with ages ranging from 18 to 45 years requiring bilateral tooth extractions. The surgeries were considered individually (n = 4 surgeries per group), Group 0 (placebo and paracetamol) and Group 1 (lornoxicam and paracetamol). At each surgery the participants answered a 100-mm Pain Analog Scale (VAS) taken up to 48 hours after surgery. Blood samples were collected at three time points: before and immediately following surgery and 72 hours later. The samples were submitted to laboratory analysis to measure the levels of interleukin-6 and C-reactive protein (CRP) at the three times. Results: There were no significant differences ($p < 0.05$) between the groups in the analysis of pain scale. The levels of Interleukin-6 were higher after the tooth extractions and returned to normal after 72 hours, but there were no significant differences between the groups. For their part the CRP levels rose after surgery and remained high at 72

I. Cirurgião-Dentista, Centro Universitário Franciscano – UNIFRA.

II. Mestre em Cirurgia Bucomaxilofacial, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUC.

III. Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica Toxicológica), Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

IV. Doutor em Neurociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

hours The CRP levels were higher for Group 0 at time 3, as compared to Group 1. Conclusion: Paracetamol has proved effective in controlling postoperative pain, the use of lornoxicam being optional in simple tooth extractions.

Keywords: Paracetamol, CRP, interleukin-6, tooth extraction.

INTRODUÇÃO

Extrações dentárias geram um processo inflamatório que pode desencadear tumefação, disfunção e, principalmente, dor¹. Dessa forma, dor pós-operatória representa um desafio no dia a dia do profissional em Odontologia². Em vista disso, um controle efetivo desta dor é essencial para uma boa recuperação do paciente e seu conforto. Para essa finalidade, medicações analgésicas, AINES ou associação desses são frequentemente prescritos.

O paracetamol é comumente usado para controle da dor pós-operatória em cirurgia oral. Ele proporciona benefícios significantes no controle da dor, quando comparado com placebo³, sendo um analgésico não narcótico, comumente avaliado na dor pós-operatória em exodontias. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente esclarecido. Evidências recentes em estudo em animais e humanos suportam a hipótese de que o sítio de ação primária desse medicamento é na inibição da síntese de prostaglandina. Estudos bioquímicos sugerem que o paracetamol promove a inibição da síntese de COX-3, uma variante da COX-1^{4,5}.

Lornoxicam é um AINE derivado da classe dos oxicam (piroxicam, tenoxicam, meloxicam, sudoxicam, isoxicam), frequentemente usado para aliviar dores pós-operatórias provenientes de intervenções cirúrgicas^{1,6}. Sendo ele inibidor tanto da COX-1 quanto da COX-2 age diretamente na biossíntese de prostaglandinas, bloqueando-a. É caracterizado por um início relativamente rápido de ação e por uma meia-vida curta: de três a cinco horas^{9,10}. Com isso, apresenta potencial baixo para causar reações adversas, ao contrário da maioria dos AINES e tem, também, uma boa tolerância gastrointestinal,

efeito positivo da meia-vida curta do Lornoxicam^{1,6,7}. Lançado em 1997, mostrou-se com um ótimo potencial analgésico e anti-inflamatório em estudos pré-clínicos recentes, constituindo-se como a mais nova alternativa no controle da dor pós-operatória leve até moderada. Tal potencial está relacionado à sua dosagem reduzida e sua meia-vida plasmática menor (de 8-16mg e 3-5 horas, respectivamente). Estudos clínicos envolvendo placebo e comparações têm mostrado que o Lornoxicam promove analgesia eficaz após cirurgias orais ou em outras cirurgias. Quando usado em cirurgias orais, Lornoxicam 8mg foi tão efetivo quanto Ketorolac 10mg, Ibuprofeno 400mg e Aspirina® 500mg⁶.

O processo inflamatório agudo, desenvolvido em consequência da manipulação cirúrgica dos tecidos moles e duros, é a principal causa dos sinais e sintomas⁹, bem como da elevação dos principais marcadores inflamatórios na circulação periférica: Proteína C-Reativa (PCR) e Interleucinas.

Descoberta em 1930, a PCR é uma proteína plasmática produzida pelos hepatócitos, que eleva seus níveis durante a fase aguda (em pelo menos 25 por cento)¹⁰. Primeira proteína de fase aguda a ser descrita, a PCR é um marcador extremamente sensível da inflamação sistêmica e de danos teciduais e foi assim denominada pela sua capacidade de precipitar o polissacarídeo C do *Streptococcus pneumoniae*¹¹. É classificada como uma pentaxina, ou seja, uma proteína pentamétrica formada por cinco subunidades idênticas não covalentes unidas por um total de peso molecular de 118,00 daltons, aproximadamente¹².

Normalmente, os níveis de PCR são baixos e constantes, contudo uma injúria tecidual desenca-

deia a liberação de diferentes mediadores químicos, pela estimulação de fibroblastos e macrófagos, responsáveis pela elevação dos níveis de PCR, entre eles Citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (FNT- α) e interleucina-6 (IL-6)¹³.

A síntese hepática da PCR começa muito rapidamente após o estímulo, tendo a concentração sérica aumentado em cinco mg/l em cerca de 6 horas, e seu pico, em torno de 48 horas. Sua meia-vida plasmática gira em torno de 19 horas e mostra-se constante durante os estados de saúde e doença¹¹. A ação da PCR no processo inflamatório ocorre por meio da sua ligação a polissacarídeos microbianos e a ligantes expostos em células danificadas. Dessa forma, a via clássica de complemento é ativada, fazendo com que células fagocitárias tomem esses substratos. Além disso, a síntese de citocinas como IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e fatores teciduais, como FNT α em monócitos, resulta na amplificação da resposta inflamatória¹⁴. Logo, tais propriedades sugerem que a PCR tem uma importante função na opsonização de células inflamatórias e agentes infecciosos¹⁵.

Já a Interleucina-6 (IL-6) é uma citocina atuante na fase de resposta aguda, pois se trata de uma molécula de sinalização intercelular, normalmente associada com a coordenação e o controle de respostas imunes, em resposta à lesão ou infecção¹⁶. Sintetizada por monócitos, células endoteliais e fibroblastos, entre outras células, constitui-se num importante marcador inflamatório por estar relacionada à síntese de substâncias da fase aguda pelo fígado, em especial na regulação metabólica da própria PCR¹⁷.

A Interleucina-6 (IL-6) também se constitui em eficiente método para corroborar a ação de um anti-inflamatório no processo inflamatório. Estando essa citocina presente no processo inflamatório agudo, como sinalizadora intercelular, tem seus níveis aumentados rapidamente após injúrias teciduais, infecções, exercícios físicos, menopausa,

andropausa e hiperglicemia¹⁶. A IL-6 revela-se como sensível e rápido marcador de injúria tecidual, e sua concentração pode mudar de acordo com o anti-inflamatório usado. Segundo alguns estudos, os glicocorticoides podem, até mesmo, inibir a síntese dessa citocina^{18, 19}.

O presente estudo teve por objetivo comparar a eficácia do paracetamol associado ou não ao anti-inflamatório Lornoxicam no controle do processo inflamatório e da dor desencadeados por extração dentária. Uma avaliação sistêmica e escalonada.

METODOLOGIA

Esta pesquisa caracterizou-se como ensaio clínico, duplo-cego. Os grupos foram randomicamente divididos por meio de sorteio por uma terceira pessoa, sem conhecimento do resultado do sorteio pelo examinador ou pelo participante, e as cirurgias foram realizadas em quatro pacientes que apresentavam necessidade de exodontias bilaterais dos dentes 18 e 28, em posições semelhantes, sendo aleatório o lado a ser operado. Os pacientes apresentavam idade entre 18 e 45 anos, independente de raça e sexo. Para divisão dos grupos, as cirurgias foram consideradas individualmente (n = 4 cirurgias por grupo). As cirurgias tiveram um intervalo de sete dias entre elas e foram realizadas todas no período da manhã, além de acontecerem nos mesmos horários para cada paciente.

Seguindo os critérios de elegibilidade, os pacientes que apresentaram qualquer um dos seguintes problemas não puderam participar do estudo: sensibilidade a salicilatos, problemas gastrointestinais, distúrbios hemorrágicos, insuficiência grave do coração, fígado e rins; hiperglicemia crônica; pacientes que estivessem fazendo uso de estatinas; pacientes alcoólatras, pacientes com IMC elevado, fumantes, gestantes, pacientes que estivessem fazendo terapia de reposição hormonal; pacientes usuárias de contraceptivos orais e pacientes com

periodontite severa.

A avaliação pré-operatória incluiu radiografia panorâmica, avaliação da pressão arterial pré-operatória, hemograma (avaliando hemoglobina, contagem total de linfócitos e contagem diferencial de leucócitos) para todos os pacientes. Os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no qual o paciente tomava conhecimento do estudo e dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos analisados pelo mesmo (referindo-se, principalmente, a distúrbios gastrointestinais na administração do anti-inflamatório).

Os pacientes que preencheram os critérios foram incluídos no estudo. As exodontias foram realizadas em dois momentos cirúrgicos, sendo que, para o Grupo 0, prescreveu-se o uso de placebo a cada 8 horas e Paracetamol 750mg a cada 6 horas, ambos por 3 dias, e, para o Grupo 1, prescreveu-se Lornoxicam 8mg a cada 8 horas e Paracetamol 750mg, a cada 6 horas, ambos por 3 dias. A prescrição medicamentosa foi realizada pelo próprio examinador.

Todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião, para que não houvesse nenhuma variação de técnica cirúrgica. Utilizou-se anestesia local (utilização de 2 tubetes de 1,8 ml Mepivacaína 2% com epinefrina 1: 200.000). O procedimento cirúrgico consistiu em incisão intrassulcular ao redor do dente a ser extraído, sindesmotomia e luxação com uso de alavancas seldin reta e curvas realizando-se movimento de rotação. Em situações nas quais o procedimento cirúrgico fosse mais complexo, este seria excluído do estudo para que não ocorressem discrepâncias significativas em relação ao trauma cirúrgico, o que poderia interferir no resultado do trabalho. Após a avulsão do dente, realizou-se o debridamento da região, limpeza da loja cirúrgica com irrigação de 20 ml de Soro Fisiológico 0,9% e sutura com ponto em "X" utilizando-se fio de seda 4.0. Caso o paciente tivesse dor pós-operatória, seria prescrito trometamol cetorolaco 10 mg como

medicação de suporte. O tempo cirúrgico de cada cirurgia também foi contabilizado e submetido à análise estatística para exclusão de qualquer viés de confundimento.

No pós-operatório, prescreveu-se, ainda, bochecho de 15 ml de Clorexidina 0,12% de 12 em 12 horas por 7 dias. Orientações pós-operatórias padrões foram dadas.

Para mensuração da dor, utilizou-se uma Escala Visual Analógica (EVA) de 100 mm para dor, em que o contato com paciente, para preenchimento dessa escala, foi feito por meio de telefonemas no exato período de 8, 12, 24, 36 e 48 horas após a cirurgia. A Escala Analógica Visual (EVA) apresentava valores de 0 a 10, em que 0 significava ausência total de dor e 10, o nível de dor máxima suportável pelo paciente. Os dados foram submetidos à análise de variância para medidas repetidas (ANOVA), seguida do teste F e da elaboração de um nível de significância (p).

As amostras sanguíneas foram coletadas por profissionais treinados (Biomédicos) uma hora antes da cirurgia, logo após esta e 72 horas depois. Desse modo, realizaram-se três coletas para cada hemiarco, totalizando seis amostras por paciente. Utilizou-se o método de coleta com sistema a vácuo com tubos de coleta com ou sem gel separador, para soro com capacidade de 4,0 a 4,5 ml.

A quantificação das citocinas foi realizada por meio de kit comercial de IL-6 (eBIOSCIENCE, San Diego, USA), seguindo o protocolo do fabricante. Utilizou-se a técnica de ensaio imunoenzimática (ELISA) quantitativo tipo sanduíche: anticorpos monoclonais específicos para a referida Interleucina pré-fixados em uma placa de Elisa. Foram pipetadas as amostras, os padrões e os conjugados (anticorpos policlonais contra IL-6), formando um complexo anticorpo-antígeno-anticorpo conjugado. Posteriormente, a placa foi lavada para remover qualquer substância não ligada, e adicionada uma solução contendo substrato (tetrametilben-

zidina + peróxido de hidrogênio), observando o desenvolvimento de cor proporcional à quantidade de citocinas ligadas. A reação é estabilizada pela adição de ácido sulfúrico 2N e a intensidade da cor medida por leitor de Elisa. Para o cálculo dos resultados, foram realizadas curvas-padrão a partir dos resultados do padrão, utilizando-se o programa SPSS versão 10.0.

A Proteína C-Reativa foi quantificada através do método de Imunoturbidimetria (PCR- ultrasensível). O reagente permite a determinação quantitativa de PCR no soro humano por reação antígeno-anticorpo. Na presença de um polímero ativador, que aumenta a sensibilidade e a velocidade do ensaio, a proteína C reativa forma um complexo insolúvel com o anticorpo específico, gerando turbidez (medida por espectrofotometria a 540 nm), cuja intensidade aumenta proporcionalmente à concentração de PCR na amostra.

Os dados foram submetidos à análise estatística pelo programa IBM SPSS Statistic Data Editor versão 19 por meio de Análise de Variância (ANOVA) entre os grupos e dentro deles, seguido de um Teste F para verificar o nível de significância entre as médias.

RESULTADOS

O estudo foi randomizado entre 4 pacientes com necessidade de extração bilateral, com idade entre 18 e 45 anos (com uma média de idade de 22,5 anos), independente de raça e sexo, totalizando 2 cirurgias para cada paciente com quadrantes aleatórios (paracetamol e placebo $n = 4$, paracetamol e Lornoxicam $n = 3$). Um paciente foi excluído do Grupo 1 por não ter sido possível realizar uma das coletas de sangue. Os pacientes foram avaliados para exclusão de qualquer viés (Tabela 1).

O tempo de cirurgia para o Grupo 0 apresentou média de 11,5 minutos e para o Grupo 1, média de 11 minutos, não apresentando diferença significativa entre os grupos.

Tabela 1: Grupo 0: Placebo e Paracetamol; Grupo 1: Lornoxicam e Paracetamol; dp: desvio-padrão; Teste ANOVA com nível de variância baseado na razão ($F_{(1,6)} = 41,276$; $p < 0,05$). Ajuste para comparações múltiplas: Bonferroni. A diferença média é significativa no nível de 0,05.

Escala de Dor		
Grupo	Tempo (horas)	Média e dp
0 ($n = 4$)	8	$5 \pm 2,2$
	12	$4 \pm 2,5$
	24	$2,2 \pm 2,3$
	36	$1,2 \pm 2,2$
	48	$0,8 \pm 1,3$
1 ($n = 4$)	8	$2,8 \pm 2,2$
	12	$1,8 \pm 2,5$
	24	$0,2 \pm 2,3$
	36	0
	48	0

A Escala Analógica Visual (EVA) de 100 mm, com valores de 0 para dor mínima e 10 para dor máxima apresentou diferença significativa entre os tempos ($p = 0,001$) com média de 2,65mm para os cinco tempos descritos (8h, 12h, 24h, 36h e 48h após a cirurgia) no Grupo 0 e diferença significativa ($p = 0,001$) com média de 0,95mm para os cinco tempos descritos no Grupo 1 (Tabela 1). A diferença das médias entre os tempos pode ser verificada na Tabela 2, apresentando nível de significância $p < 0,05$ apenas entre os tempos 1 e 4, 1 e 5 e 2 e 5 do Grupo 0. Não houve diferença significativa entre os tempos e os grupos.

A citocina IL-6 apresentou média de 47 pg/ml para o Grupo 0 e média de 48,76 pg/ml para o Grupo 1 com $p = 0,001$. O marcador inflamatório PCR teve como média 2,61 mg/dl para o Grupo 0 e média de 2,78 mg/dl para o Grupo 1, com $p = 0,001$, como mostra a Tabela 3.

Tabela 2: Grupo 0: Placebo e Paracetamol; Grupo 1: Lornoxicam e Paracetamol; dp: desvio padrão; Sig^a: valor de p.

Diferença entre os tempos da Escala de Dor									
Grupo	(I) tempo (horas)	(J) tempo (horas)	Diferença Média (I-J)	Sig ^a (p)	Grupo	(I) tempo (horas)	(J) tempo (horas)	Diferença Média (I-J)	Sig ^a (p)
0 (n = 4)	8	12	1,0	1,000	1 (n = 4)	8	12	1,0	1,000
		24	2,8	0,431			24	2,5	0,590
		36	3,8	0,046			36	2,8	0,181
		48	4,2	0,013			48	2,8	0,105
	12	24	1,8	0,881		12	24	1,5	1,000
		36	2,8	0,105			36	1,8	0,584
		48	3,2	0,049			48	1,8	0,584
	24	36	1,0	0,255		24	36	0,2	1,000
		48	1,5	0,221			48	0,2	1,000
	36	48	0,5	1,000		36	48	0	1,000

Tabela 3: Grupo 0: Placebo e Paracetamol; Grupo 1: Lornoxicam e Paracetamol; Tempo 1: coleta antes da cirurgia; Tempo 2: coleta logo após a cirurgia; Tempo 3: coleta após 72h da cirurgia; dp: desvio-padrão; Sig^a: valor de p. Teste ANOVA com nível de variância baseado na razão ($F_{(1,5)} = 56,909$; $p < 0,05$) e ($F_{(1,5)} = 501,951$; $p < 0,05$), respectivamente. Ajuste para comparações múltiplas: Bonferroni. A diferença média é significativa no nível de 0,05. * $p < 0,001$ para os tempos dentro de ambos os grupos.

Marcadores Inflamatórios			
Grupo	Tempo	IL6	PCR
		Média e dp	Média e dp
0 (n = 4)	1	36,2 ± 1,9	< 0,2
	2	63,8 ± 4,7	5,1 ± 0,9
	3	41 ± 2,5	2,5 ± 0,3
1 (n = 3)	1	35 ± 2,2	< 0,2
	2	67,7 ± 5,4	6,1 ± 1,0
	3	43,7 ± 2,9	2 ± 0,4

$p = 0,039$

A variação em pg/ml e mg/dl entre os níveis das citocinas das amostras dos participantes do Grupo 0, nos três tempos de coleta (antes da cirurgia, logo após e 72h depois da mesma), pode ser verificada

no Gráfico 1, Entretanto a variação de pg/ml e mg/dl dentro do Grupo 1 é mostrada no Gráfico 2.

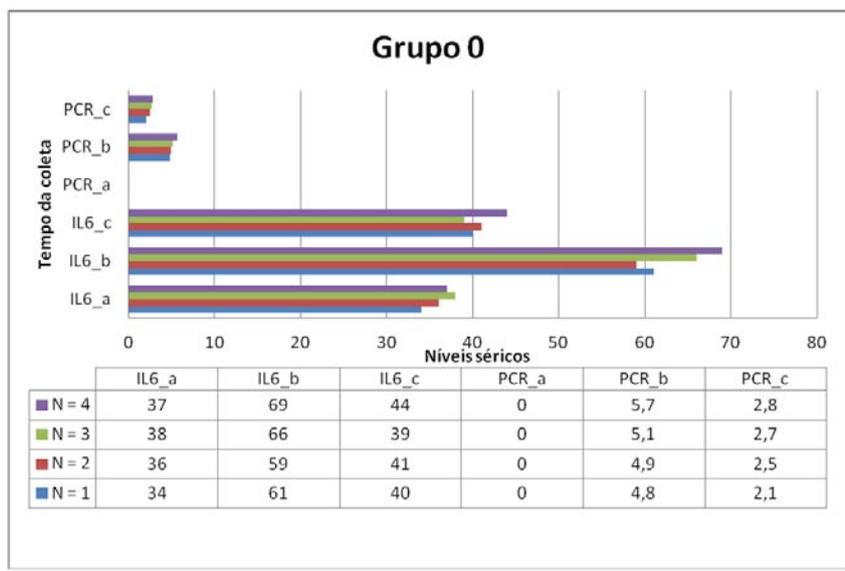


Gráfico 1: Grupo 0: Placebo e Paracetamol

Eixo vertical - Tempos de coleta: antes da cirurgia (_a), logo após (_b) e 72h após esta (_c).

Eixo Horizontal: Níveis séricos de IL-6 em pg/ml e PCR em mg/dl.

N: indivíduo do estudo.

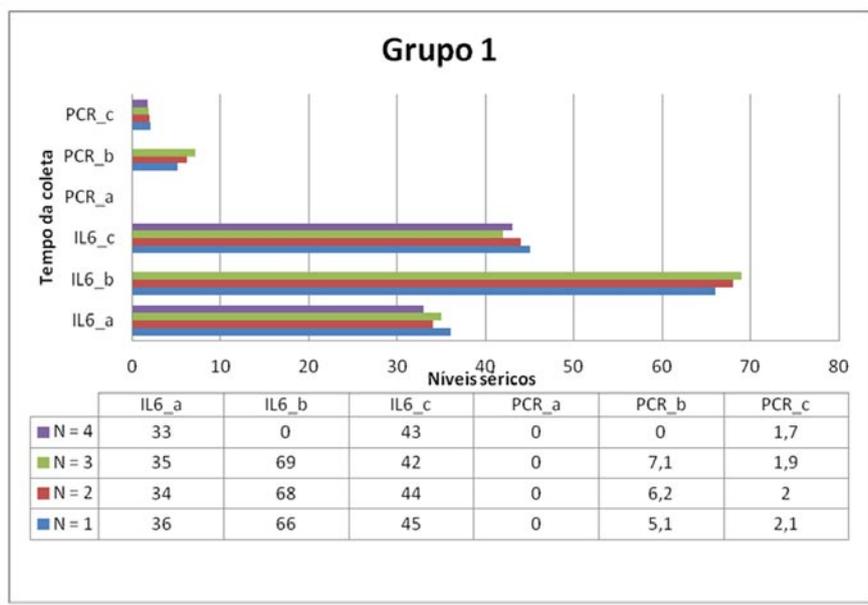


Gráfico 2: Grupo 1: Lornoxicam e Paracetamol

Eixo vertical - Tempos de coleta: antes da cirurgia (_a), logo após (_b) e 72h após esta (_c).

Eixo Horizontal: Níveis séricos de IL-6 em pg/ml e PCR em mg/dl.

N: indivíduo do estudo.

DISCUSSÃO

A busca por conforto do paciente em extrações dentárias revela-se pertinente no contexto da Odontologia. Dessa forma, a associação de AINES e analgésicos comprava ser eficaz para tanto.

○ Paracetamol pode ser utilizado isoladamente

ou associado com AINEs. Como mostrou o estudo realizado por Merry et al. (2010)⁵, onde a ação do Paracetamol tornou-se potencializada quando associado a anti-inflamatórios não esteroidais, pois mediante a agregação do Ibuprofeno, a dosagem

e a administração puderam ser simplificadas. Neste estudo, analisaram-se cento e trinta e cinco pacientes com extrações de terceiros molares divididos em três grupos: (I) combinação de Paracetamol 500mg e Ibuprofeno 150mg; (II) somente Paracetamol; e (III) somente Ibuprofeno. Como conclusão, observaram que o grupo (I) obteve maior grau de analgesia em comparação com os outros. A análise foi feita por uma escala visual de dor de 100 mm tomada até 48 horas após a cirurgia e por coleta de material sanguíneo, mensurando a concentração plasmática de Paracetamol e Ibuprofeno em trinta e oito pacientes.

Em estudo realizado por Rosenow et al. (1998)⁸, comparou-se a analgesia pós-operatória proporcionada pelo Lornoxicam versus Morfina em pacientes submetidos à Cirurgia de Vértebra Lombar. Num total de 101 pacientes, 96 deles foram distribuídos em dois grupos: (I) 46 pacientes receberam Lornoxicam; (II) 50 pacientes, Morfina, por meio da avaliação numérica da dor a cada momento (PAR) e do alívio total da dor (TOTPAR) dada pela média das avaliações durante um período de vinte e quatro horas. O desfecho do estudo revelou que o Lornoxicam é tão efetivo quanto a Morfina no alívio de dores moderadas pós-operatórias, contudo melhor tolerado, quando administrado para controle de analgesia, mostrando-se relativamente seguro quanto a efeitos adversos.

Sobre as propriedades do Lornoxicam em cirurgias orais, foi feito por Moller e Norholt (2008)²⁰. Os pesquisadores analisaram a eficácia analgésica e o tempo de início de ação do Lornoxicam de liberação rápida (LNX-QR) em comparação com Lornoxicam padrão (LNX-ST) em extração de terceiro molar impactado, com uma amostra de duzentos pacientes, em que 80 deles receberam LNX-QR 8mg, 80 pacientes, receberam LNX-ST, e outros 40, placebo. Mediante escalas numéricas e verbais, foi avaliado Intensidade de dor (PI) e Alívio de dor (PAR) por 6 horas e calculou-se a média de PI (SPID)

e PAR (TOTPAR). Os resultados expressaram uma eficácia maior no controle da dor pós-operatória de extração de terceiro molar bem como uma ação mais rápida do LNX-QR em relação ao LNX-ST e placebo.

O presente trabalho revelou ser o Paracetamol competente no controle da dor leve a moderada, presente em extrações simples (sem necessidade de osteotomia). Verificou-se, por meio da análise da Tabela 1, que o nível de dor entre os participantes da pesquisa, através do preenchimento de uma Escala Analógica Visual de dor de 100 mm, que houve diferença significativa dos níveis de dor dentro dos grupos, com $p < 0,05$. Contudo, comparando-se as médias dos tempos do Grupo 0 com as médias dos tempos do Grupo 1, não houve significância entre eles. Porém, as médias do Grupo 1 mostraram-se menores desde o início até o fim da coleta, quando comparado ao Grupo 0, apresentando, então, tendência a serem significativas. Assim, pudemos constatar a eficiência do anti-inflamatório Lornoxicam no controle da dor pós-operatória, quando associado ao Paracetamol, pois a média inicial foi de $2,75 + 2,163$ mm para o tempo 1 e média 0 para o tempo 5, proporcionando maior conforto aos participantes. Por sua vez, não houve diferença significativa entre os tempos de ambos os grupos, exceto entre os tempos 1 e 4, 1 e 5 e 2 e 5 do Grupo 0 (apresentando $p < 0,05$), como mostra a Tabela 2.

Para investigar a eficácia e o modo de ação dos AINEs, a mensuração de marcadores inflamatórios consiste em via científica mais segura e precisa. Conforme El-Sharrawy et al. (2006)⁹ randomizaram 45 pacientes com terceiro molar inferior impactado em três grupos: (I) recebeu Tramadol 100mg; (II) Ibuprofeno 400mg e (III) metade da dose de cada medicamento (50mg de Tramadol e 200mg de Ibuprofeno). A análise da PCR foi usada como principal meio para investigação dos efeitos anti-inflamatórios dos dois medicamentos, sendo colhidas

amostras antes da cirurgia, logo após e 72 horas depois. As amostras iniciais (pré-cirurgia) serviram para excluir qualquer condição inflamatória pré-existente. Os resultados mostraram que os níveis de PCR até 72 horas após aumentaram em 123% para o grupo (I), 84% para o grupo (II) e 37% para o grupo (III). Dessa forma, tais resultados sugerem que o Tramadol pode ter uma ação anti-inflamatória mais eficiente, quando combinado com Ibuprofeno para extrações de terceiros molares.

Carriches et al. (2006)¹⁸ realizaram um estudo para verificar se há aumento nos níveis de IL-6 em extrações de molares inferiores. O autor da pesquisa comparou a quantidade de IL-6 em pacientes tratados com AINES e com glicocorticoides. Setenta e três pacientes foram separados em dois grupos: (I) tratado com Diclofenaco e (II) tratados com Metilprednisolona. Amostras do fluido crevicular gengival foram coletadas antes da cirurgia, fornecendo a primeira análise; a segunda amostra foi coletada logo após a cirurgia, a terceira, 24 horas após, e a última, 7 dias depois da cirurgia. E, mediante o método laboratorial ELISA, os dados referentes à concentração de IL-6 nas amostras foram obtidos e submetidos à análise estatística no Centro de Processamento de Dados da Universidade de Madrid (BMDP). O desfecho do referido estudo revelou que os níveis de IL-6 mostraram-se altos logo após as extrações e se mantiveram assim até o sétimo dia. O grupo do AINE Diclofenaco apresentou uma elevação na quantidade de IL-6 nas primeiras 24 horas, entretanto no grupo da Metilprednisolona, os níveis foram controlados até o sétimo dia.

Conforme a Tabela 3, os níveis dos marcadores inflamatórios Interleucina-6 (IL-6) e Proteína C-Reativa (PCR) tiveram variância significativa entre os tempos de coleta 1, 2 e 3, com $p < 0,05$. Verificou-se um aumento de 76% nos níveis de IL-6 logo após a injúria dos tecidos (tempo 2 – IL6_b) para o Grupo 0, com uma baixa de 36% após 72h da cirurgia (tempo 3 – IL6_c) e, para o Grupo 1, houve

um aumento de 93,3% no tempo 2 e uma baixa de 36% no tempo 3. Para os níveis de PCR no Grupo 0, observamos um aumento de 512% no tempo 2 (PCR_b) e uma baixa de 51% no tempo 3 (PCR_c). Entretanto, no Grupo 1, houve um aumento nos níveis de PCR de 613% no tempo 2 e uma baixa de 67% no tempo 3. Desse modo, constatou-se que o nível de significância para a PCR menor que 0,05 entre os grupos revela eficácia do anti-inflamatório Lornoxicam no controle desse mediador inflamatório, reduzindo, assim, os efeitos da inflamação local. Todavia, o mesmo não se pode observar na IL-6, quando as mensurações foram semelhantes para ambos os grupos nos tempos equivalentes.

CONCLUSÃO

Por meio dos dados coletados, o presente trabalho corroborou a eficácia do Paracetamol no controle da dor pós-operatória em extrações simples, sem necessidade de osteotomia. Todavia, o uso de anti-inflamatório revelou-se facultativo para controle da dor nesse tipo de cirurgia, quando em associação com paracetamol, conforme demonstrado mediante análise estatística dos dados. Contudo, Lornoxicam mostrou-se efetivo no controle dos níveis do marcador inflamatório PCR.

AGRADECIMENTOS

Este estudo teve apoio do Laboratório de Análises Clínicas LABIMED e do Laboratório de Análises Clínicas da Unifra (LEAC) que forneceram as análises das amostras sanguíneas bem como os materiais para as coletas. Os autores agradecem a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Lustenberger, F. D.; Gratz, K. W.; Mutzbauer, T. S. Efficacy of ibuprofen versus Lornoxicam after third molar surgery: a randomized, double-blind, crossover pilot study. *Oral Maxillofac. Surg.*, 2011; 15: 57-62,.
2. Cecchetti, M. M. Eficácia analgésica pós-operatória e ação anestésica adjuvante do cloridrato de tramadol utilizado localmente após exodontias de terceiros molares inferiores impactados [tese]. São Paulo: Univ. de São Paulo, Fac. Odont., 2010.
3. Weil K, Hooper L, Afzal Z, Esposito M, Worthington HV, van Wijk AJ, Coulthard P. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004487.
4. Moller, P. L.; Juhl, G. I.; Payen-Champenois, C.; Skoglund, L. A. Intravenous Acetaminophen (Paracetamol): Comparable Analgesic Efficacy, but Better Local Safety than Its Prodrug, Propacetamol, for Postoperative Pain After Third Molar Surgery. *Anesth. Analg.* 2005; 101: 90-96.
5. Merry, A. F.; Gibbs, R. D.; Edwards, J.; Ting, G. S.; Frampton, C.; Davies, E.; Anderson, B. J. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia.* 2010; 104 (1): 80-88.
6. McCormack, K. The evolving NSAID: focus on Lornoxicam. *Pain Reviews.* 1999; 6: 262-278.
7. Homdrum, E. M.; Likar, R.; Nell, G. Xefo® rapid: a novel effective tool for pain treatment. *Eur. Surg.* 2006; 38 (5): 342-352.
8. Rosenow, D. E.; Albrechtsen, M.; Stolke, D. A Comparison of Patient-Controlled Analgesia with Lornoxicam Versus Morphine in Patients Undergoing Lumbar Disk Surgery. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 1045-1050.
9. El-Sharrawy, E. A.; El-Hakim, I. E.; Sameeh, E. Attenuation of C-Reactive Protein Increases After Exodontia by Tramadol and Ibuprofen. *Anesth. Prog.* 2006; 53: 78-82.
10. Black, S.; Kushner, I.; Salmols, D. C-reactive Protein. *Journal Biol. Chem.* 2004; 279 (47): 48487- 48490.
11. Pepys, M. B.; Hirschfield, G. M. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1805-1812.
12. Rocha, J. M. O efeito do tratamento periodontal sobre os níveis de proteína C-reativa durante a gestação: um ensaio clínico randomizado. Dissertação (Mestrado); Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS. 2009, Dez.
13. Ebersole, J. L.; Machem, R. L.; Steffen, M. I.; Willmann, D. E. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol.* 1997; 107: 347-352.
14. Cermak, J.; Key, N. S.; Bach, R. R.; Balla, J.; Jacob, H. S.; Vercellotti, G. M. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993; 82 (2): 513-520.
15. Balou, S. P.; Kushner, I. C-Reactive Protein and the acute phase response. *Adv. Intern. Med.*, 1992; 37: 313-336.
16. Prestes, J.; Donatto, F.F.; Dias, R.; Frolinni, A. B.; Cavaglieri, C. R. Papel da Interleucina-6 como sinalizadora em diferentes tecidos durante o exercício físico. *Fitness & Performance Journal.* 2006; 5 (6): 348-353.
17. Gomes, M. A. M.; Neto, N. C. M.; Bispo, I. G. A. Interleucina-6, moléculas de adesão

intercelular-1 e microalbuminúria na avaliação da lesão endotelial: revisão de literatura. Ver. SOCERJ. 2009; 22 (6): 398-403.

18. Carriches, C. L.; Martínez-González, J. M.; Rodríguez M. D. Variations of interleukin-6 after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11: 520-526.
19. Claman, H.; Tilles, S. A. *Immunosuppressive and antiinflammatory actions of corticosteroids*. Blackwell Science. 1996; 105-118.
20. Moller, P. L.; Norholt, S. E. Analgesic efficacy of quick-release versus standard lornoxicam for pain after third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose trial. *Clin Drug Investig*. 2008; 28: 757-766.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Daniel Tiago Barbosa

Endereço: Rua Aureliano Figueiredo Pinto, 150/405

Nossa Senhora das Dores, Santa Maria – RS/Brasil

CEP: 97050-060

E-mail: danieltiagoodonto@gmail.com

