

Bianca Fernanda Espósito Santos

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE
ANALGESIA PREEMPTIVA EM CIRURGIAS ODONTOLÓGICAS**

Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2020

Bianca Fernanda Espósito Santos

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE
ANALGESIA PREEMPTIVA EM CIRURGIAS ODONTOLÓGICAS**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Odontologia - área de concentração Periodontia.

Orientação: Prof. Dr. Luís Otávio de Miranda Cota.

Belo Horizonte

2020

Ficha Catalográfica

S237a Santos, Bianca Fernanda Espósito.
2020 Avaliação da eficácia de diferentes protocolos de
T analgesia preemptiva em cirurgias odontológicas / Bianca
Fernanda Espósito Santos. -- 2020.

175 f. : il.

Orientador: Luís Otávio de Miranda Cota.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Analgesia . 2. Edema. 3. Hiperalgisia. 4.
Procedimentos cirúrgicos bucais. 5. Dente impactado. I.
Cota, Luís Otávio de Miranda. II. Universidade Federal de
Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. III. Título.

BLACK - D047

Elaborada por: Miriam Cândida de Jesus - CRB: 6/2727.

Biblioteca Faculdade de Odontologia - FAO UFMG



FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE ANALGESIA PREEMPTIVA EM
CIRURGIAS ODONTOLÓGICAS

BIANCA FERNANDA ESPÓSITO SANTOS

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como requisito para obtenção do grau de Doutor, área de concentração Periodontia.

Aprovada em 27 de novembro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Luis Otavio de Miranda Cota – Orientador
FO-UFMG

Prof(a). Saulo Gabriel Moreira Faki
UFVJM

Prof(a). Leandro Araújo Fernandes
Universidade Federal de Alfenas

Prof(a). Claudia Silami de Magalhães
FO-UFMG

Prof(a). Fernando de Oliveira Costa
FO-UFMG

Belo Horizonte, 27 de novembro de 2020.

Defesa Homologada pelo Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia em 28 / 12 /2020.

Prof(a). Suelita Almeida Fátima
Coordenadora do Colegiado de Pós-Graduação
Faculdade de Odontologia

Dedico este trabalho aos meus pais que com muito esforço e amor se dedicaram a construir comigo cada degrau da minha formação e ao meu noivo por me dar força e por compreender pacientemente a minha jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me permitido alcançar mais esta etapa profissional.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais - FAO - UFMG na pessoa do Diretor Prof. Henrique Pretti.

Ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da FO-UFMG, na pessoa da Profa. Dra. Isabela Almeida Pordeus.

Ao corpo docente do Programa de Doutorado em Periodontia pelo nosso crescimento e aprendizado, em especial ao meu Prof. orientador Luis Otávio de Miranda Cota pela oportunidade, pela construção do nosso trabalho e por me guiar pacientemente nessa jornada não só profissional, mas também pessoal. Ao Prof. José Eustáquio da Costa por todo acolhimento, por me ajudar a superar minhas dificuldades, pelos ensinamentos e ao Prof. Fernando de Oliveira Costa pelas fundamentais contribuições no nosso estudo e por nos incentivar a buscar cada vez mais o conhecimento, a vocês toda a minha gratidão.

A equipe de cirurgiões-dentistas parceiros, externos ao programa por abraçarem nossa pesquisa, por todo comprometimento além de compartilharem seus conhecimentos e acima de tudo pela amizade. Agradeço também aos alunos graduandos por nos auxiliarem, espero que possamos ter contribuído de alguma forma para o crescimento de vocês.

A todos os pacientes que colaboraram espontaneamente para que este estudo pudesse ser realizado, meu sinceros respeito e agradecimento.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFMG pela concessão de recursos e pelo apoio a realização deste estudo.

Aos colegas de mestrado e doutorado pela luta diária compartilhada e pela amizade.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente para que eu pudesse alcançar mais esta realização. Meus sinceros agradecimentos.

“Faça o seu melhor, na condição que você tem, enquanto não tem condições melhores, para fazer melhor ainda.”

Mario Sergio Cortella

RESUMO

A analgesia preemptiva tem como princípio a administração de fármacos antes do início dos estímulos dolorosos, a fim de reduzir ou prevenir a dor pós-operatória. Apesar da sua importância, os efeitos da analgesia preemptiva em cirurgias odontológicas reportados na literatura ainda são conflitantes. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia clínica de diferentes classes de medicamentos para analgesia preemptiva, em 2 propostas de investigação 1) cirurgias para exodontia de terceiros molares impactados; 2) cirurgias periodontais a retalho. Para tal, foram realizados ensaios clínicos randomizados placebo-controlados onde os participantes recebiam, 1 hora antes da cirurgia, o medicamento teste e o placebo em cirurgias distintas, em um desenho boca-dividida. Na primeira proposta de investigação, de um total de 376 pacientes com necessidade de exodontia de terceiros molares inferiores classe IIB, foram selecionados 100 pacientes, com idade entre 18 - 30 anos ($22,4 \pm 2,9$), alocados em 5 grupos ($n = 20$ por grupo), sendo: 1) paracetamol; 2) cetoprofeno; 3) ibuprofeno; 4) nimesulida; 5) dexametasona). Através de escala visual analógica, dor pós-operatória foi avaliada nos tempos 1h, 6h, 12h, 24h, 48h e 72h e edema foi avaliado nos tempos baseline, 24h, 48h, 72h e 7 dias pós-operatórias. As diferenças entre o medicamento de teste e o placebo foram determinadas como a variável de resposta. Um modelo de Equação de Estimativa Generalizada foi ajustado para cada variável desfecho e os grupos foram comparados pelo teste de Tukey. O ibuprofeno e a nimesulida apresentaram efeitos preemptivos gerais mais altos no controle de dor ao longo do tempo, sem diferenças entre eles ($p = 0,557$). O paracetamol mostrou efeitos gerais mais baixos no controle do edema ao longo do tempo, quando comparado aos outros medicamentos em teste, que mostraram efeitos semelhantes ($p < 0,05$). Também foram observados melhores resultados na quantidade de medicamentos de resgate para o ibuprofeno e a nimesulida, sem diferenças entre eles ($p = 0,999$). Ibuprofeno e a nimesulida mostraram melhores efeitos preemptivos gerais nas cirurgias de terceiros molares inferiores impactados e assim devem ser considerados caso a caso como medicamentos de escolha em analgesia preemptiva. Na segunda proposta de investigação, de um total de 360 indivíduos com necessidade de cirurgias a retalho, foram selecionados 40 pacientes, com idade entre 18 a 60 anos ($43,40 \pm 11,91$), alocados em 2 grupos ($n = 20$ por grupo), sendo 1) ibuprofeno; 2) nimesulida. Através da escala visual analógica, dor pós-operatória foi avaliada nos tempos 1h, 6h, 12h, 24h, 48h e 72h. As diferenças entre medicamento teste e placebo foram determinadas como a variável de resposta. Um modelo de Equação de Estimativa Generalizada separado foi ajustado para cada variável desfecho e os grupos foram comparados pelo teste de Tukey. O uso de medicação de resgate foi menor e o tempo pós-operatório foi maior nos grupos teste ibuprofeno e nimesulida em comparação ao placebo ($p < 0,001$). E o grupo nimesulida apresentou escores de EVA mais baixos nos tempos T12, T24, T72 horas ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,007$), mostrando-se um coadjuvante benéfico para o controle da dor pós-operatória em cirurgias periodontais a retalho.

Palavras-chave: Analgesia. Controle da dor. Cirurgia periodontal. Edema. Hiperalgesia. Preemptiva. Procedimentos Cirúrgicos Bucais. Dente impactado.

ABSTRACT

Evaluation of the effectiveness of different protocols of Preemptive analgesia in dental surgeries

Preemptive analgesia has as its principle the administration of drugs before the start of painful stimuli, in order to reduce or prevent postoperative pain. Despite its importance, the effects of preemptive analgesia in dental surgeries reported in the literature are still conflicting. Thus, the objective of this study was to evaluate the clinical efficacy of different classes of drugs for preemptive analgesia, in 2 different research proposals: 1) surgeries for extraction of impacted third molars; 2) periodontal flap surgeries. To this end, randomized placebo-controlled clinical trials were carried out where the participants received, 1 hour before surgery, the test drug and the placebo in different surgeries, in a mouth-divided design. In the first research proposal, from a total of 376 patients in need of extraction of lower third molars, class IIB, 100 patients were selected, aged between 18 - 30 years (22.4 ± 2.9), allocated in 5 groups (n = 20 per group), being: 1) acetaminophen; 2) ketoprofen; 3) ibuprofen; 4) nimesulide; 5) dexamethasone). Through a visual analog scale, postoperative pain was assessed at 1h, 6h, 12h, 24h, 48h and 72h and edema was assessed at baseline, 24h, 48h, 72h and 7 postoperative days. Differences between test drug and placebo were determined as response variable. A separate Generalized Estimation Equation model was separated for each outcome variable and the groups were compared using the Tukey test. Ibuprofen and nimesulide higher overall preemptive sinks in pain controls over time, with no differences between them ($p = 0.557$). Paracetamol general effects resulting from lower control of edema over time, when compared to other drugs under test, which affect other similar effects ($p < 0.05$). Better results were also observed in the quantity of rescue drugs for ibuprofen and nimesulide, with no differences between them ($p = 0.999$). It was concluded that ibuprofen and nimesulide are the main general preemptive effects in impacted lower third molar surgeries. Thus, in the decision-making process for preemptive analgesia, ibuprofen and nimesulide should be considered case by case as the drugs of choice. In the second research proposal, from a total of 360 individuals in need of retail surgery, 40 patients were selected, aged between 18 and 60 years (43.40 ± 11.91) years, allocated in 2 groups (n = 20 per group), being 1) ibuprofen; 2) nimesulide. Through the visual analog scale, postoperative pain was assessed at 1h, 6h, 12h, 24h, 48h and 72h. The differences between the test drug and the placebo were determined as the response variable. A separate Generalized Estimation Equation model was separated for each outcome variable and the groups were compared using the Tukey test. The nimesulide group had lower complementary EVA scores at times T12, T24, T72 hours ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.007$). The use of rescue medication was less secondary and the postoperative time was longer in the ibuprofen and nimesulide test groups compared to placebo ($p < 0.001$). Thus, nimesulide can be considered a beneficial adjunct to the control of postoperative pain in periodontal flap surgeries.

Keywords: Analgesia. Pain control. Periodontal surgery. Edema. Hyperalgesia. Preemptive. Oral Surgical Procedures. Impacted tooth.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO CIENTÍFICO I

Figura 1- Fluxograma.....	83
Figura 2 - Dinâmica temporal das variações dos escores de dor.....	84
Figura 2A - Comparações intragrupo entre o medicamento de teste e o placebo ao longo do tempo para cada grupo de estudo (horizontalmente)	84
Figura 2B - Comparações intergrupos do efeito médio geral dos escores de dor.....	85
Figura 3 - Dinâmica temporal das variações dos escores do edema.....	86
Figura 3A - Comparações intragrupo entre o medicamento de teste e o placebo ao longo do tempo para cada grupo de estudo (horizontalmente).....	86
Figura 3B - Comparações intergrupos do efeito médio geral dos escores de edema.....	87
Figura 4 - Dinâmica temporal da medicação de resgate por meio de curvas de sobrevida.....	88
Figura 5 - Comparações intergrupos na quantidade de medicação de resgate.....	89

ARTIGO CIENTÍFICO II

Figura 1 - Fluxograma.....	1162
Figura 2 - Dinâmica temporal das variações dos escores de dor.....	1173
Figura 3 - Comparações do efeito médio geral dos escores de dor.....	1184gate117
Figura 4 - Comparações entre ibuprofeno e nimesulida em relação a quantidade de medicação resgate.....	120
Figura 5 - Dinâmica temporal da medicação resgate através de curvas de sobrevida.....	121

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Ensaios clínicos realizados (2015 - 2020) envolvendo a administração preemptiva de fármacos em exodontia de terceiros molares.....	24
Quadro 2 - Ensaios clínicos realizados nos últimos dez anos envolvendo a administração preemptiva de fármacos em cirurgias periodontais.....	33

LISTA DE TABELAS

Proposta 1 - Avaliação da eficácia da analgesia preemptiva em exodontia de terceiros molares impactados

ARTIGO CIENTÍFICO I

Tabela 1 - Características da amostra estudada em relação às variáveis de interesse.....	79
Tabela 2 - Escores de dor dos grupos de estudo em diferentes momentos da avaliação.....	80
Tabela 3 - Escores de edema dos grupos de estudo em diferentes horários da avaliação.....	81
Tabela 4 - Quantidade de medicamentos de resgate dos grupos de estudo.....	82

Proposta 2 - Avaliação da eficácia analgésica preemptiva em cirurgia periodontal a retalho

ARTIGO CIENTÍFICO II

Tabela 1 - Escores de dor dos grupos de estudo em diferentes momentos da avaliação.....	115
Tabela 2 - Quantidade de medicamentos de resgate dos grupos de estudo.....	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIES	Anti-inflamatório Esteroidal
AINES	Anti-inflamatório Não-esteroidal
ASA I	American Society Anesthesiologists-Classe I
ASA II	American Society Anesthesiologists-Classe II
COX	Ciclooxigenase
COX - 1	Ciclooxigenase I
COX - 2	Ciclooxigenase II
IBU - Na	Ibuprofeno Di-hidrato de sódio
IL - 1 β	Interleucina 1 Beta
NIC	Nível de Inserção Clínica
PS	Profundidade de Sondagem
SS	Sangramento à Sondagem

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	16
	Analgesia Preemptiva.....	16
	Analgesia Preemptiva em odontologia.....	17
	Analgesia Preemptiva em exodontia de terceiros molares.....	19
	Cirurgia periodontal a retalho e Analgesia Preemptiva.....	27
2	OBJETIVOS.....	35
	2.1 Proposta 1.....	35
	Objetivos gerais.....	35
	Objetivos específicos.....	35
	2.2 Proposta 2.....	36
	Objetivos gerais.....	36
	Objetivos específicos.....	36
3	METODOLOGIA EXPANDIDA.....	37
	3.1 Considerações éticas.....	37
	3.2 Proposta 1 - Avaliação da eficácia da Analgesia Preemptiva em exodontia de terceiros molares impactados.....	37
	Amostra e critérios de elegibilidade.....	37
	Randomização e Mascaramento.....	38
	Grupos de estudo e protocolos medicamentosos dos grupos teste.....	39
	Procedimentos cirúrgicos.....	41
	Instruções pós-operatórias e coleta dos dados.....	42
	3.3 Proposta 2 - Avaliação da eficácia Analgésica Preemptiva em cirurgia periodontal a retalho.....	43
	Amostra e critérios de elegibilidade.....	43
	Randomização e Mascaramento.....	44
	Grupos de estudo e protocolos medicamentosos dos grupos teste.....	45

	Procedimentos cirúrgicos.....	46
	Instruções pós-operatórias e coleta dos dados.....	47
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
5	ARTIGO CIENTÍFICO I	
	Controle pós-operatório de dor e edema após diferentes protocolos de analgesia preemptiva na remoção cirúrgica de terceiros molares impactados: um ensaio clínico randomizado, paralelo, triplo-cego, controlado por placebo.....	50
6	ARTIGO CIENTÍFICO II	
	Efeitos preemptivos do Ibuprofeno versus Nimesulida no controle de dor pós-operatória em cirurgias periodontais a retalho: ensaio clínico randomizado triplo-cego placebo-controlado.....	90
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	122
	REFERÊNCIAS.....	124
	ANEXO A - Registro da pesquisa na plataforma brasil.....	130
	ANEXO B - Aprovação do comitê de ética em pesquisa.....	131
	ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	134
	ANEXO D - Ficha de avaliação de dor no pós-operatório.....	135
	ANEXO E - Ficha de avaliação de edema no pós-operatório.....	136
	ANEXO F - Artigo científico I (versão inglesa).....	137

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Analgesia Preemptiva

A analgesia preemptiva é a instituição de um regime analgésico previamente ao estímulo nocivo, com o intuito de prevenir a hiperalgesia (sensibilização dos nociceptores) e o subsequente estímulo que amplifica a dor no sistema nervoso central (GOTTSCHALK & SMITH, 2001; MENG et al., 2018). Esse regime dá ênfase ao fenômeno fisiopatológico a fim de eliminá-lo. Portanto, o termo preemptivo não significa simplesmente “antes da incisão”, pois um bloqueio aferente insuficiente pode não ser preemptivo, mesmo se for administrado antes da incisão (ONG et al., 2007; SRIVASTAVA et al., 2020).

É importante, saber diferenciá-la de outro tipo de analgesia comumente empregada, a analgesia preemptiva, definida como a introdução de um regime analgésico após a lesão tecidual, ao final da intervenção, porém, antes do início da sensação dolorosa (CHAVARRÍA et al., 2017; DIONNE, 2000).

A analgesia preemptiva pode ser obtida por meio de diferentes métodos farmacológicos que atuam direta ou indiretamente nos complexos mecanismos da dor, cujas ferramentas disponíveis destacam-se os analgésicos e anti-inflamatórios (CETIRA FILHO et al., 2020; GOTTSCHALK & SMITH, 2001).

A proposta da analgesia preemptiva não é simplesmente reduzir a intensidade dos estímulos nociceptivos e controlar a dor trans e pós-operatória. Sugere-se que este regime analgésico estabeleça um nível eficaz de antinocicepção antes do trauma tecidual, mantendo-se o efeito analgésico no período pós-operatório imediato para

prevenir a sensibilização central durante a fase inicial do processo de dor (CETIRA FILHO et al., 2020; KELLY et al., 2001). Esta estratégia também propiciaria um menor consumo de analgésicos no período pós-operatório e possíveis efeitos adversos do medicamento (DIONNE, 2000; PEREIRA et al., 2020).

Para se evitar falhas na analgesia preemptiva, é necessário adequar o exato momento da tomada do analgésico em relação ao início da cirurgia, com base na meia vida plasmática do fármaco empregado (KELLY et al., 2001; ZHU, 2020).

Analgesia Preemptiva em odontologia

O conceito da analgesia preemptiva foi formulado por Crile em 1913 a partir de experiências clínicas, que sugeriam que as intervenções analgésicas eram mais eficazes quando administradas antes de um procedimento cirúrgico. Evidências experimentais subsequentes sugeriram que pode ser possível diminuir ou impedir os efeitos neurofisiológicos e bioquímicos de entrada nociva no sistema nervoso central (SNC) ao invés de iniciar o tratamento após a ocorrência de um evento nocivo (ANDRADE, 2014; DAHL; KEHLET, 1993; KELLY et al., 2001).

Visando diminuir ou prevenir os efeitos da sensibilização central decorrente de procedimentos cirúrgicos odontológicos, a analgesia preemptiva inicia-se previamente ao estímulo nociceptivo e busca atenuar e até impedir a hiperalgesia (COSTA et al., 2015; DEMIRBAS et al., 2019).

Para se estabelecer um efeito analgésico preemptivo eficiente é necessário administrar uma dose do fármaco que forneça o nível plasmático ideal antes da cirurgia e que permaneça na fase pós-operatória, impedindo assim a sensibilização durante a fase inflamatória (CETIRA FILHO et al., 2020).

Ainda de acordo com a literatura, a analgesia preemptiva tem três objetivos: diminuir a dor aguda após a lesão tecidual; prevenir o estabelecimento de mecanismos de plasticidade neural do sistema nervoso central (SNC), responsáveis pelo surgimento de dor referida e crônica; e prevenir a dor do pós-operatório (AZNAR-ARASA et al., 2012; CETIRA FILHO et al., 2020).

Existem inúmeros fármacos, métodos antinociceptivos, incluindo anestésicos locais, analgésicos opióides e não-opióides, assim como agentes anti-inflamatórios, disponíveis no mercado para controle da dor (ISOLA et al., 2019; VELASQUEZ et al., 2014). Os anti-inflamatórios não - esteroidais denominados AINEs, são indicados em processos inflamatórios clinicamente relevantes, em que a dor, o edema e a disfunção decorrentes trazem desconforto ao paciente, sendo amplamente utilizados após exodontias, isoladamente ou em combinação com outras drogas (AU et al., 2015; IQBAL E SHETTY, 2019).

Além disso, visando um maior conforto e bem-estar do paciente, fatores técnicos e cirúrgicos devem ser considerados uma vez que, o desenvolvimento dos sinais e sintomas pós tratamentos invasivos podem estar relacionados ao tempo prolongado do trauma tecidual durante o procedimento cirúrgico, múltiplas injeções anestésicas, ausência de padronização seja na exostose, osteotomia, osteoplastia, trauma nas fibras musculares, infecções pós-operatórias e até mesmo iatrogenias. (FAVARINI et al., 2018; GULNAHAR et al., 2018; ISOLA et al., 2019).

Dessa forma, a utilização de medicamentos de maneira preemptiva pode controlar essas respostas indesejáveis, mais comuns, inerentes às lesões cirúrgicas (COSTA et al., 2015).

Diferentes estudos avaliando os efeitos preemptivos de várias classes de analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides e esteróides foram publicados com

diversos aspectos metodológicos (AU et al., 2015; CETIRA FILHO et al., 2020; COSTA et al., 2015; FALCI et al., 2017; FAVARINI et al., 2018; LIMA et al., 2018; SIMONE et al., 2013) e mostraram eficácia distinta nos resultados clínicos.

Analgesia Preemptiva em exodontia de terceiros molares

Embora realizado com técnica cirúrgica meticulosa, o trauma decorrente da exodontia de terceiros molares inclusos e/ou semi-inclusos, leva a uma reação inflamatória aguda com considerável dor, inchaço e trismo (CHUGH et al., 2018; RODRIGUES et al., 2019), o que afeta a qualidade de vida, limitando a capacidade de realizar atividades da vida diária, principalmente nos primeiros três dias após a cirurgia (COSTA et al 2015; RODRIGUES et al., 2019).

Com isso, a analgesia preemptiva tem sido empregada para o manejo desses sintomas pós-operatórios e consiste na modulação farmacológica de mediadores locais e sistêmicos de dor e inflamação para inibir a estimulação nociceptiva resultante desse procedimento cirúrgico (COSTA et al., 2015; MOJSA et al., 2017). Diferentes grupos de medicamentos têm sido empregados para reduzir a resposta inflamatória pós-operatória, como anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais (AIEs e AINEs) (BARBALHO et al., 2017; COSTA et al., 2015; CETIRA FILHO et al., 2020; RODRIGUES et al., 2019).

Um dos principais AINES com ação analgésica, de prescrição e venda livre é o ibuprofeno. Descoberto em 1962 (Rainsford, 2013), é amplamente utilizado e indicado para uma variedade de condições dolorosa, inclusive pré, trans ou pós exodontia de terceiros molares, sendo comercializado sob várias marcas e formas (MOORE et al., 2011).

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos duplo-cegos randomizados (Moore et al., 2011) avaliaram diferentes doses de ibuprofeno no controle de dor aguda. Este estudo confirmou que os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) apresentam relação dose-resposta com a analgesia. Portanto, é possível observar que quanto maior a dose, maior a probabilidade de duração do efeito analgésico. É importante atentar ao valor de pico. Os efeitos são independentes para diferentes doses do mesmo medicamento. Geralmente, doses mais altas são mais eficazes para obtenção da analgesia. Quando doses mais altas do medicamento foram administradas, a taxa de redução do alívio da dor foi observada em pelo menos 50% dos pacientes.

Diferentes formulações de ibuprofeno foram comparadas com uma nova de liberação imediata (ibuprofeno di-hidratado de sódio), assim como os sistemas convencionais, no alívio da dor em exodontia de terceiros molares (BRIAN et al., 2015). Os autores concluíram que o ibuprofeno di-hidrato é comparável às formulações existentes (Advil® / 400 mg, Motrim® / 400 mg) pela duração da ação e na avaliação da prevenção de dor global em cirurgias de terceiros molares.

Pouchain et al. (2015) analisaram os efeitos dos AINES nimesulida [inibidor preferencial da Ciclo-oxigenase-2 (COX-2)] e do cetoprofeno [dupla ação sobre a Ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e COX-2], quanto ao uso de medicação de resgate e nos parâmetros inflamatórios (rubor, edema, dor e cicatrização), relacionados à remoção cirúrgica do terceiro molar, em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego. A ingestão de medicamentos de resgate (número) e a intensidade da dor foram avaliadas às 6h, 12h, 24h e 48 horas e aos 7 dias de pós-operatório, respectivamente. Um pico de dor foi observado às 6 horas após a cirurgia no grupo nimesulida e 12 horas no grupo cetoprofeno. Não foram observadas diferenças estatisticamente

significantes entre os grupos, embora tenha sido observado alívio da dor após 48h no grupo nimesulida e após 7 dias no grupo cetoprofeno. Nas comparações intragrupo, houve diferença estatisticamente significativa nos escores de dor entre os períodos estudados ($p < 0,0001$). Curiosamente, nenhum paciente necessitou de medicação de resgate.

Alguns autores optam por usar uma técnica descrita na literatura como uma subcategoria dentro do esquema de analgesia preemptiva, conhecida como terapia multimodal ou combinada, com a justificativa da combinação de efeitos sinérgicos, como foi o caso de Asadi et al. (2017). Neste estudo, 108 pacientes que necessitavam de exodontia de terceiros molares impactados foram aleatoriamente designados em 2 grupos. Duas horas antes do procedimento, as medicações foram ministradas no grupo de intervenção [terapia combinada: paracetamol (600 mg), ibuprofeno (400 mg) e cafeína (15 mg)] e no grupo controle (placebo). Foi realizada a avaliação pós-operatória da gravidade da dor [usando uma escala visual analógica de 10 pontos (EVA)] e o consumo de analgésicos foi realizado 2, 4, 6 e 8 horas pós-operatórias. Observou-se que em qualquer momento após a cirurgia, a pontuação média de dor do grupo que recebeu a terapia combinada foi significativamente menor do que a do grupo controle. ($p < 0,001$).

Existem inúmeras evidências confiáveis sobre a eficácia analgésica de analgésicos orais em dose única, tanto para o alívio da sensação dolorosa, quanto em relação à ocorrência de eventos adversos (CETIRA FILHO et al., 2020; COSTA et al., 2015; MOORE et al., 2011).

Em relação aos efeitos da seletividade dos AINEs às isoformas COX na expressão de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 beta (IL-1 β), após exodontia de terceiros molares foram avaliados por

Albuquerque et al. (2017). Etoricoxibe (120 mg) e ibuprofeno (400 mg), administrados preemptivamente, foram comparados a um placebo. Foi observado que etoricoxibe e ibuprofeno reduziram os escores de dor em comparação com o placebo ($p < 0,05$) e os escores de dor atingiram o pico em 4h pós-operatórias nos grupos experimentais, mas em 2h pós-operatórias no grupo placebo ($p < 0,05$). Uma redução significativa na concentração de TNF- α do tempo 0 ao tempo 30 minutos (min), foi observada para ibuprofeno ($p = 0,001$) e etoricoxibe ($p = 0,016$). O grupo ibuprofeno apresentou redução significativa nos níveis de IL-1 β do tempo 0 ao tempo 30 min. ($p = 0,038$). Em conclusão, os níveis de TNF- α e IL-1 β e os eventos inflamatórios na cirurgia do terceiro molar foram inversamente associados com o grau de seletividade da COX-2 dos anti-inflamatórios não esteroidais usados preemptivamente e os pacientes que receberam analgesia preemptiva apresentaram reduções significativas nos parâmetros clínicos dor e edema quando comparados ao grupo placebo.

O efeito da intervenção analgésica (administração preemptiva) da Nimesulida foi avaliado em função do tempo no estudo de Neychev et al. 2017. Os maiores escores de dor foram observados no grupo de pacientes que fizeram uso de placebo via oral. No entanto, uma supressão da dor foi comprovada com a administração preemptiva da nimesulida, particularmente pronunciado durante as primeiras 24 horas do pós-operatório imediato.

Simonetti et al. 2018 investigaram a eficácia clínica de outro AINE em dose única cetoprofeno (100 mg) ou cetoprofeno (200 mg) em associação com omeprazol (20 mg) no controle da dor pós-operatória e do edema em extrações de terceiros molares. Os autores ressaltam que o controle da dor aguda após as cirurgias com ambas as drogas foi eficaz, apesar de a associação ter demonstrado superioridade

analgésica. Em relação ao edema pós-cirúrgico nos grupos, os dados demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos.

Um recente estudo Medeiros-Albuquerque et al. (2020) investigou o efeito da administração oral preemptiva de ibuprofeno e etoricoxibe nos níveis de COX-1 e COX-2 no tecido gengival. Essas duas drogas são comumente administradas em procedimentos de remoção do terceiro molar inferior como forma de controlar a dor pós-operatória. O tecido gengival foi coletado durante a extração dos terceiros molares inferiores de um estudo randomizado. Clinicamente, os escores de dor do grupo ibuprofeno foram significativamente menores do que o grupo placebo de 8h às 24h após o procedimento cirúrgico ($p < 0,001$). Os escores de dor do grupo etoricoxibe foram significativamente menores em comparação com o grupo placebo de 4h às 24h após o procedimento cirúrgico ($p < 0,001$), e os escores de dor do grupo etoricoxibe foram significativamente menores em comparação com o grupo ibuprofeno 4h após a cirurgia procedimento ($p = 0,047$). Esses achados mostraram que o efeito dos inibidores seletivos da COX contribui para o alívio da dor inflamatória após a cirurgia do terceiro molar.

A seguir, no quadro 1, foram sumarizados os principais artigos sobre analgesia preemptiva em cirurgias de terceiros molares, com diferentes protocolos medicamentosos, em um período de até 5 anos.

Quadro 1 - Ensaios clínicos realizados (2015 - 2020) envolvendo a administração preemptiva de fármacos em exodontia de terceiros molares.

Autor/Ano	Amostra	Fármaco	Protocolo Medicamentoso	Principais Resultados
Brain et al., 2015	316 pacientes Faixa etária: 16 a 40 anos Idade média: 18 anos	Ibuprofeno	G1 (n = 95) Ibuprofeno Di-hidrato de Sódio (IBU Na/Formúla teste); G2 (n = 86) Advil®; G3 (n = 87) Motrim®; G4 (n = 48) Placebo; Ambos 1 h no pré-operatório	Diferenças na intensidade da dor ao longo dos períodos de avaliação foram significativamente maior para o grupo Ibuprofeno di-hidrato de sódio (IBU _{Na}) e os outros tratamentos testados versus placebo (p<0,001). O IBU _{Na} teve ainda um tempo para o início do alívio da dor mais precoce em relação aos demais (p<0,001).
Costa et al., 2015	18 pacientes Sexo: 10 Mulheres 8 Homens Faixa etária: 18 a 35 anos	Etoricoxibe	Todos os voluntários foram alocados aleatoriamente para receber etoricoxibe 120 mg ou placebo 1 h no pré-operatório.	O etoricoxibe preemptivo reduziu significativamente os escores de dor no pós-operatório em comparação ao placebo (p<0,001), com um pico de dor às 6h (p<0,001). O consumo médio de resgate foi menor no grupo etoricoxibe em comparação ao grupo placebo durante o período do estudo (p<0,05).
Pouchain et al., 2015	18 pacientes Sexo: 16 Mulheres 2 Homens Faixa etária: 18 a 35 anos	Cetoprofeno; Nimesulida.	G1 – (n=9) Cetoprofeno 100 mg; G2 – (n=9) Nimesulida 100 mg; Ambos de 12/12h por um período de 72h.	O pico de dor ocorreu 6h após a cirurgia no grupo nimesulida e 12h no grupo cetoprofeno. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos, embora tenha sido observado alívio da dor após 48h no grupo nimesulida e após 7 dias no grupo cetoprofeno. Para cada grupo, houve diferença estatisticamente significante nos escores de dor entre os períodos estudados (p<0,0001).
Kaplan e Eroglu, 2016	90 pacientes Sexo: 65 Mulheres 25 Homens Faixa etária: 18 a 36 anos	Diclofenaco de sódio; Flurbiprofeno; Tenoxicam.	G1 – (n=30) 200 mg de flurbiprofeno, G2 – (n=30) 100 mg de diclofenaco de sódio G3 – (n=30) 20 mg de tenoxicam. As drogas foram administradas uma vez ao dia, iniciando no pré-operatório.	O tenoxicam mostrou melhor eficácia analgésica preemptiva, calculada através dos escores de dor pela escala EVA em 48h, quando comparado com o diclofenaco sódico e o flurbiprofeno.
Orozcosolis et al., 2016	36 pacientes Sexo: 18 Mulheres 18 Homens Faixa etária: 18 a 30 anos	Diclofenaco (Não especificado na forma de qual sal, potássico ou sódico); Meloxicam	G1 – (n=18) – 100 mg de diclofenaco; G2 – (n=18) 15 mg de meloxicam. Os medicamentos foram administrados por via oral 1h antes da cirurgia.	Os níveis de dor avaliados através da escala EVA tiveram seu pico na quinta hora de pós-operatório e começaram a diminuir, sendo o meloxicam melhor que o diclofenaco apenas na quinta hora de pós-operatório (p= 0,04).
Paiva-Oliveira et al., 2016	34 pacientes Sexo: 7 Mulheres 23 Homens Faixa etária: 18 a 26 anos	Cetorolaco de Trometamina	G1 – 1 cápsula de 10 mg de cetorolaco de trometamina 1 h antes da cirurgia e a cada 8 horas por 2 dias. Extração lado contralateral, o paciente recebeu 1 cápsula de 8 mg de dexametasona 1 h antes da cirurgia e 1 de placebo a cada 8 horas por 2 dias.	Em ambos os grupos, o maior escore médio de dor ocorreu após 6 horas de cirurgia, com escore entre 3 e 4, que indicou dor moderada. E também se equipararam em relação ao número médio de medicação de resgate (1,4 pílulas) em cada grupo.
Asadi et al., 2017	108 pacientes Sexo: 67 Mulheres 41 Homens Faixa etária: 18 a 65 anos	Paracetamol associado ao Ibuprofeno e a cafeína	G1 – (n=54) – Paracetamol (600 mg) + Ibuprofeno (400 mg) + cafeína (15 mg); G2 – (n=54) – Placebo.	O escore de dor foi menor no grupo de terapia combinada preemptiva, incluindo paracetamol, ibuprofeno e cafeína do que no grupo controle (0,9±0,2 e 2,9±0,8 respectivamente) (p<0,001).

Autor/Ano	Amostra	Fármacos	Protocolo Medicamentoso	Principais Resultados
Albuquerque et al., 2017	36 pacientes Sexo: 20 Mulheres 16 Homens Faixa etária: 18 a 35 anos	Etoricoxibe; Ibuprofeno.	G1 – (n=18) Etoricoxibe 120 mg; G2 – (n=18) Ibuprofeno 400 mg; G3 – Placebo. Ambos de 12/12h por um período de 72h.	O pico de dor diminuiu significativamente às 6h após o final da cirurgia (3,6±1,9 no grupo placebo e 2,6±1,8 e 1,9±1,5 para os grupos ibuprofeno e etoricoxibe, respectivamente) (p<0,001). O grupo tratado com etoricoxibe apresentou menor dor média acumulada durante 12h quando comparado ao grupo tratado com ibuprofeno (p<0,001).
Mojsa et al., 2017	90 pacientes Sexo: 59 Mulheres 31 Homens Faixa etária: 18 a 50 anos	Lornoxicam	G1 – (n=30) – Lornoxicam 16 mg 1h antes da cirurgia e placebo 1h após a cirurgia; G2 – (n=30) – Placebo 1h antes da cirurgia e lornoxicam 16 mg 1h após a cirurgia; G3 – (n=30) Placebo 1h antes da cirurgia e placebo 1h após a cirurgia.	A eficácia da analgesia pós-operatória foi maior nos grupos lornoxicam quando comparados ao grupo placebo; não houve diferença entre os dois grupos de lornoxicam (A e B). Os pacientes do grupo C tomaram a primeira dose de analgésico de resgate mais precocemente após a cirurgia do que os pacientes dos dois grupos de lornoxicam. A dose média de paracetamol tomada no grupo C foi de 1000 mg e de 500 mg nos grupos de lornoxicam.
Neychev et al., 2017	80 pacientes Sexo: Ambos (Quantidade não informada) Faixa etária: 17 a 45 anos	Metamizol sódico; Nimesulida.	G1 – (n=20) Placebo; G2 – (n=30); Nimesulida (100 mg); G3 – (n=30) Metamizol sódico (500 mg); Ambos 30 min antes da cirurgia.	Nas primeiras 24 horas após a extração de terceiro molar, a nimesulida preemptiva demonstrou um efeito superior no alívio da dor sensorial e total em comparação ao metamizol sódico e placebo. Nos três grupos, a intensidade da dor foi maior às 6h pós-operatórias.
Cingerim et al., 2018	99 pacientes 46 mulheres 44 homens Faixa etária: 18 a 39 anos	Naproxeno sódico Associado a Fosfato de codeína; Cloridrato de benzidamina	G1 – Naproxeno sódico (550 mg) + Fosfato de codeína (30 mg); G2 – Diclofenaco de potássio (50 mg); G3 – Cloridrato de benzidamina (50 mg). Ambos 1h antes da cirurgia.	O naproxeno foi mais eficaz para dor e edema em comparação às demais drogas (p<0,05). Já o cloridrato de benzidamina produziu respostas clínicas semelhantes ao diclofenaco de potássio (p>0,05). Não foram observados efeitos colaterais relacionados aos medicamentos.
Favarini et al., 2018	25 pacientes Sexo: 16 Mulheres 9 Homens Idade média: 22 anos	Dipirona	G1 – 1 g de dipirona diluída em 10 ml de solução salina foi administrada. E 10 ml de solução salina no pós-operatório imediato. G2 – 10 ml de solução salina foram administradas no lado controle. E 1g de dipirona diluída em 10 ml de solução salina no pós-operatório imediato.	A administração preemptiva de dipirona reduziu a percepção da dor no pós-operatório e no pós-operatório imediato, quando comparado a sua ingestão após a cirurgia (p<0,05). Não foram encontradas diferenças (p=0,58) no tempo de resgate da dipirona administrada antes e após a cirurgia.
Simoneti et al., 2018	50 pacientes Sexo: Ambos (Quantidade não informada) Faixa etária: 18 a 38 anos	Cetoprofeno; Omeprazol	G1 – (n=25) Cetoprofeno 100 mg (duas vezes ao dia); G2 – (n=25) Cetoprofeno 200 mg + Omeprazol 20 mg (uma vez ao dia). Ambos por um período de 96h.	O grupo dexametasona apresentou menor intensidade de dor (p<0,05) que os grupos diclofenaco de sódio e placebo (p<0,05). Não foi observada diferença na quantidade total de medicamento de resgate entre os grupos (p<0,05).

Autor/Ano	Amostra	Fármacos	Protocolo Medicamentoso	Principais Resultados
Akinbade et al., 2019	90 pacientes Sexo: 31 Homens 59 Mulheres Faixa etária: 18 a 45	Celecoxibe; Tramadol	G1 – (n=45) Celecoxibe 400 mg dose inicial, seguida de 200 mg de 12/12h por mais 48h. G2 – (n=45) Tramadol 100 mg de 8/8h dose inicial e por 48h.	No grupo tramadol 55% dos pacientes apresentaram efeitos adversos e nenhum no grupo celecoxibe. A pontuação média EVA dos pacientes do grupo celecoxibe foi menor em todos os períodos avaliados do que a do grupo tramadol, mas estatisticamente significativa nas pontuações médias da EVA às 4h após a extração (p=0,001).
Brucoli et al., 2019	315 pacientes Sexo: 217 mulheres 98 homens Idade média: 20 anos	Dexametasona	G1 – (n=108): Dexametasona (Dexa) intravenosa 4 mg / ml – 2 ml (8 mg) durante a cirurgia (intravenosa sistêmica); G2 – (n=101): Dexa 4 mg / ml – 2 ml (8 mg) por via parenteral local (injeção no músculo masseter) durante a cirurgia (dose única intralesional); G3 – (n=106): Dexa 30 gotas tomadas sistemicamente 1 h antes da cirurgia e às 20h nos três primeiros dias de pós-operatório (cada administração oral, equivalente a 4 mg de dexametasona).	Quanto à dor pós-operatória, os grupos com administração da droga intravenosa e intralesional relataram resultados semelhantes, com dor relatada estatisticamente menor em comparação ao grupo cuja administração da droga foi oral (p<0,05).
Demirbas et al., 2019	75 pacientes Sexo: 41 Mulheres 34 Homens Idade média: 18 a 50 anos	Ibuprofeno	G1 – (n=25) Ibuprofeno IV (800 mg) 1h antes da cirurgia e placebo (100 ml de solução salina) após a cirurgia; G2 – (n=25) Placebo (100 ml de solução salina) 1h antes da cirurgia e ibuprofeno (800mg) 1h após a cirurgia. G3 – (n=25) recebeu placebo (100 ml de solução salina) 1h antes e após a cirurgia.	O uso preemptivo de ibuprofeno IV diminui a experiência da dor e a necessidade de analgesia de resgate nas primeiras 24 horas após a cirurgia. A eficácia da analgesia pós-operatória foi maior no grupo pré-operatório de ibuprofeno IV em comparação com os outros grupos (P<0,001). O grupo placebo exigiu mais analgesia de resgate na primeira hora em comparação com os outros grupos. A dose média de paracetamol administrado no G1 foi de 640 mg em comparação com 1240 mg no G2 e 1840 mg no G3 nas primeiras 24 horas após a cirurgia (p<0,001).
Iqbal e Shetty, 2019	60 pacientes Sexo: 28 Mulheres 32 Homens Faixa etária: 19 a 45 anos	Tramadol	G1 – (n=30) injeção de tramadol, 50 mg em 1 ml de solução. G2 – (n=30) injeção de solução salina de 1 ml. Ambos imediatamente após a sutura.	Os escores de dor no pós-operatório foram menores no grupo tramadol, com as diferenças sendo estatisticamente significativas em 0,5, 1, 2, 4 e 6 horas (p<0,001, p=0,006, p<0,001, p<0,001 e p<0,001, respectivamente). O tempo médio em que o primeiro comprimido de resgate foi tomado e o número total de comprimidos tomados pelo grupo tramadol também foram estatisticamente significativos (p=0,001 para ambos).
Martins et al., 2019	52 pacientes Sexo: 40 Mulheres 12 Homens Faixa etária: 18 a 35 anos	Cetorolaco; Cloridrato de Tramadol; Paracetamol.	G1 – (1 comprimido de Cetorolaco 10 mg mais e 1 cápsula de Tramadol 37,5 mg / paracetamol 325 mg); G2 – (1 comprimido de Cetorolaco 10 mg mais e 1 cápsula de placebo). Os tratamentos foram administrados 1 hora antes da cirurgia e repetidos 4 vezes por dia, durante 48 horas.	O cetorolaco e a combinação de cetorolaco mais tramadol / paracetamol mostraram bom controle da dor após a extração dos terceiros molares inferiores. Embora o grupo combinado tenha mostrado menor dor estatisticamente significativa em comparação apenas às 9h (p=0,005). A necessidade de analgésico de resgate foi maior no G1 (p<0,001), assim com os efeitos adversos.

Autor/Ano	Amostra	Fármacos	Protocolo Medicamentoso	Principais Resultados
Goswami et al., 2020	60 pacientes Sexo: 30 Mulheres 30 Homens Faixa etária: 18 a 50 anos	Etoricoxibe	G1 (n=20) Etoricoxibe 90 mg; G2 (n=20) Etoricoxibe 120 mg; G3 (n=20) Placebo Ambos 1 hora antes da cirurgia.	O etoricoxibe 90 mg é igualmente eficaz o etoricoxibe 120 mg com um perfil de efeito colateral similar em um cenário severamente agudo.
Medeiros-Albuquerque et al., 2020	15 pacientes Sexo: 11 Mulheres 4 Homens Idade média: 22 anos	Ibuprofeno; Etoricoxibe	G1 (n=10) Ibuprofeno 400 mg; G2 (n=10) Etoricoxibe 120 mg; Ou placebo, 1h hora antes da cirurgia	O estudo conclui que a indução de RNAm da COX-2 estava diretamente ligada à inflamação do tecido relacionado a terceiros molares e que a relação entre os níveis de COX-1 e COX-2 era inversamente proporcional à administração preemptiva de AINES seletivos para a COX-2. Clinicamente, as expressões dos genes COX-1 e COX-2 foram correlacionadas com eventos inflamatórios relacionados ao terceiro molar, principalmente os parâmetros de dor.
Santos et al., 2020	48 pacientes Sexo: 23 Mulheres 25 Homens Idade média: 7 anos	Ibuprofeno; Paracetamol	G1: Solução placebo (grupo controle); G2: Paracetamol 200 mg / ml; G3: Ibuprofeno 100 mg / ml. Todas as medicações foram administradas 1h antes da cirurgia.	Não foi encontrada associação entre o uso de analgésico preemptivo e os escores mais baixos de dor trans e pós-operatória em comparação ao placebo. As crianças que apresentaram comportamento negativo relataram maior dor durante a anestesia (P = 0,04), independentemente do grupo de analgesia preemptiva.

Fonte: Da autora, 2020.

Apesar de existir uma vasta literatura sobre analgesia preemptiva no modelo de exodontia de terceiros molares, ainda existe uma falta de consenso e de protocolos clínicos ajustados, talvez em decorrência das diferentes metodologias e devido à maioria dos estudos compararem classes de medicações muito distintas, com muitas diferenças metodológicas nos parâmetros de comparações, principalmente farmacológicos.

Cirurgia periodontal a retalho e Analgesia Preemptiva

Em termos de tratamento periodontal, a fase não cirúrgica é realizada rotineiramente como terapia relacionada à causa para o controle da inflamação periodontal (LALEMAN et al., 2017; ZHANG et al., 2019). No entanto, nem sempre

ela produz uma redução substancial na profundidade de sondagem (PS), especialmente entre as bolsas mais profundas (LALEMAN et al., 2017; ZHANG et al., 2019).

Em alguns casos, faz-se necessário a realização de cirurgia periodontal a retalho para se acessar as regiões que necessitam da remoção depósitos subgengivais, resultando em reduções consequentes na inflamação gengival e profundidade de sondagem, com ganho no nível de inserção clínica (NIC) no tratamento da doença periodontal em estágios avançados (LALEMAN et al., 2017; DAS et al., 2019).

Consequentemente existe uma expectativa de dor após cirurgias periodontais a retalho e a algesia pode variar de leve a moderadamente grave (DAS et al., 2019). Assim, cabe aos periodontistas escolher o fármaco mais seguro, com uma dose ajustada para cada caso, para gerenciar a dor após o procedimento cirúrgico (DAS et al., 2019).

Um estudo realizado por Salazar e colaboradores (2002), visou comparar a eficácia da nimesulida preemptiva e no pós-operatório imediato. Quarenta e cinco pacientes com periodontite que necessitavam de cirurgia periodontal a retalho para desbridamento, foram divididos aleatoriamente em 3 grupos, G1 - 100 mg nimesulida imediatamente antes da cirurgia e placebo imediatamente após a cirurgia; G2 - placebo antes da cirurgia e 100 mg de nimesulida no pós-operatório imediato; G3 - placebo em todos os períodos. Os resultados estatísticos mostraram que dosagem de nimesulida imediatamente antes ou imediatamente após a cirurgia periodontal atrasa significativamente o início da dor em comparação com o placebo. Com isso, os autores concluíram que a nimesulida parece ser uma alternativa eficaz disponível no mercado para tratamento da dor periodontal pós-operatória.

De acordo com Betancourt e colaboradores em 2004, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) apresentam benefícios significativos no controle da dor pós-operatória em procedimentos cirúrgicos periodontais ou orais. Os autores avaliaram através de um ensaio clínico, a combinação de um AINE de ação periférica com um opióide de ação central. Com o objetivo de comparar uma combinação alternativa de ibuprofeno 400 mg associado a 5 mg de hidrocodona com ibuprofeno 400 mg em dose única no tratamento da dor após cirurgia periodontal. A dor geral relatada pelos pacientes na escala visual analógica foi de 1,55, de um total de 10. Mais dor foi relatada com ibuprofeno em dose única, 1,81, em comparação com o ibuprofeno em combinação de hidrocodona, 1,30, com ($P < 0,05$), apesar de não ter sido observada uma grande diferença na dor relatada entre os protocolos testados e ambos sendo eficazes no controle da dor pós-operatória.

Diferentes anti-inflamatórios têm sido empregados no manejo da dor após cirurgias periodontais (KONUGANTI et al., 2015; STEFFENS et al., 2011). Steffens et al., (2010) objetivavam analisar a eficácia do uso de etoricoxibe e dexametasona para prevenção da dor após cirurgia periodontal para desbridamento a retalho. Quinze pacientes (oito homens e sete mulheres, com faixa etária de 20 a 56 anos: idade média \pm Desvio Padrão: $40 \pm 9,7$ anos) que apresentavam periodontite crônica após terapia periodontal não cirúrgica em três quadrantes, foram selecionados. Cada paciente foi submetido a três procedimentos cirúrgicos em intervalos de 30 dias e recebeu um dos seguintes protocolos de pré-medicação 1 hora antes da cirurgia: grupo 1 = placebo, grupo 2 = 8 mg de dexametasona e grupo 3 = 120 mg etoricoxibe. Como medicação de resgate, 750 mg de paracetamol, foi fornecido a cada paciente, e o mesmo foi instruído tomá-lo em caso de dor. Através da escala numérica de 101 pontos e uma escala de taxa verbal de quatro pontos, a analgesia era verificada. Os

resultados demonstram que os grupos 2 e 3 apresentam níveis reduzidos de intensidade da dor pós-operatória em comparação com o grupo 1. Houve diferenças estatisticamente significativas nos períodos de 4, 5, 6, 7 e 8 horas após a cirurgia (teste de Friedman; $P < 0,05$). Além disso, a ingestão de medicação de resgate foi significativamente menor para os grupos 2 e 3 do que para o grupo 1 (análise de variância; $P < 0,02$). Com isso, a adoção de um protocolo de medicação preemptiva com etoricoxibe ou dexametasona pode ser considerada eficaz na prevenção da dor e desconforto após cirurgias de desbridamento a retalho.

E em 2011, Steffens e seus coautores, realizaram um ensaio clínico randomizado, para avaliar a eficácia clínica de dois inibidores seletivos da ciclooxigenase - 2, celecoxibe e etoricoxibe, na prevenção da dor após cirurgia periodontal. Foram realizadas 56 cirurgias de desbridamento a retalho. Os grupos receberam três protocolos diferentes 1 hora antes da cirurgia: 1) 200 mg de celecoxibe (e outros 200 mg 12 horas após a primeira dose); 2) 120 mg de etoricoxibe; ou 3) placebo. A intensidade da dor foi avaliada até 2 dias após a cirurgia usando a escala visual analógica e a escala de avaliação verbal de quatro pontos, respectivamente. Os pacientes foram instruídos a tomar 750 mg de paracetamol como medicação de resgate, se necessário. Os níveis de intensidade da dor no grupo etoricoxibe foram menores do que no grupo placebo nos períodos de 2, 3, 4, 5, 6 e 7 horas após a cirurgia (teste de Kruskal - Wallis; $P < 0,05$). Apesar disso, não houve diferença estatisticamente significativa entre o celecoxibe e o etoricoxibe. Porém, a ingestão de medicação de resgate foi significativamente menos frequente no grupo etoricoxibe do que nos grupos placebo e celecoxibe (análise de variância; $P = 0,009$). Então, concluiu-se que ambos os protocolos medicamentosos foram eficientes para prevenção da dor após cirurgia de desbridamento a retalho, entretanto, o protocolo

de ingestão de dose única da droga, possui a vantagem do menor consumo de medicação, minimizando possíveis riscos.

Já em 2012, um estudo buscou comparar o uso preemptivo de um inibidor da COX-2 com um anti-inflamatório esteroide bem estabelecido para o alívio da dor e edema após cirurgia periodontal para aumento de coroa clínica. Trinta pacientes que necessitaram de aumento de coroa foram aleatoriamente designados para receber um dos seguintes medicamentos: 1) Lumiracoxibe 400 mg ou Dexametasona 4 mg, 60 minutos antes do procedimento cirúrgico. A intensidade da dor e edema foram examinados 4, 8, 12 e 24 horas no pós-operatório. Com relação à extensão da dor, os dados não demonstraram diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os grupos, inibidor de COX-2 e esteroide. Com relação ao edema, a análise intragrupo também não revelou nenhuma diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) durante as 24 horas após a cirurgia em nenhum dos grupos. Em conclusão, ambos os anti-inflamatórios apresentaram potencial semelhante para alívio da dor e edema após cirurgia periodontal (PERES et al., 2012).

Konuganti e colaboradores (2015) também visavam investigar a eficácia do uso de um coxibe, o etoricoxibe (seletivo da COX-2), em comparação com o dexametasona (corticoide) na prevenção da dor após cirurgia de desbridamento em campo aberto. No estudo, 60 pacientes foram aleatoriamente designados para receber o medicamento pré-operatório em dose única, 1 hora antes da cirurgia. Os pacientes foram divididos em três grupos. No grupo 1, 20 pacientes receberam placebo por via oral. No Grupo 2, 20 pacientes receberam 8 mg de dexametasona por via oral e no Grupo 3, 20 pacientes receberam 120 mg de etoricoxibe por via oral. A avaliação pós-operatória da dor mostrou que os maiores escores ocorreram no grupo placebo em comparação com os grupos dexametasona e etoricoxibe,

corroborando o estudo de Steffens et al. (2010). Assim, os autores concluíram que a adoção de um protocolo de medicação preemptiva utilizando o etoricoxibe ou a dexametasona podem ser considerados eficazes na prevenção da dor após cirurgias desbridamento periodontal.

Já em um outro estudo, realizado por Giorgetti et al. (2018), o efeito preemptivo da dexametasona em comparação com o ibuprofeno foi testado na prevenção de dor, edema e na interferência na vida diária em pacientes submetidos recobrimento radicular combinado com enxerto de tecido conjuntivo subepitelial. Uma amostra de 20 pacientes foi dividida aleatoriamente em dois grupos: grupo 1 - 400 mg de ibuprofeno, 1h antes da cirurgia, mais 400mg de ibuprofeno no pós-operatório; grupo 2 - 4 mg de Dexametasona, 1h antes da cirurgia, seguido de 4 mg Dexametasona no pós-operatório. Os pacientes que usaram dexametasona apresentaram tendência a menos dor quando comparados aos indivíduos que ingeriram ibuprofeno, com diferença significativa observada três horas após o procedimento ($p < 0,05$). O uso de dexametasona também promoveu menos edema até o 2º dia e menor interferência na vida diária no terceiro dia quando comparado ao ibuprofeno ($p < 0,05$). Estudos cujo objetivo seja o controle da dor pós-operatória em cirurgias periodontais ainda são bastante escassos. Nesse cenário, a seguir veremos um quadro com os principais ensaios clínicos publicados utilizando medicações preemptivamente na área de periodontia (Quadro 2).

Quadro 2 - Ensaio clínicos realizados nos últimos dez anos envolvendo a administração preemptiva de fármacos em cirurgias periodontais.

Autor/Ano	Amostra	Procedimento Realizado	Protocolo Medicamentoso	Principais Resultados
Steffens et al., 2010	15 pacientes Sexo: 7 Mulheres 8 Homens Faixa etária: 20 a 56 anos	Cirurgia de desbridamento com retalho aberto	G1 = placebo, G2 = 8 mg de dexametasona, G3 = 120 mg etoricoxibe. Ambos 1h antes da cirurgia.	Os resultados demonstram que os grupos teste apresentam níveis reduzidos de intensidade da dor pós-operatória em comparação com o grupo placebo. Houve diferenças estatisticamente significativas nos períodos de 4, 5, 6, 7 e 8 horas após a cirurgia (teste de Friedman; $P < 0,05$). Além disso, a ingestão de medicação de resgate foi significativamente menor para os grupos 2 e 3 do que para o grupo 1 (análise de variância; $P < 0,02$).
Steffens et al., 2011	60 pacientes Sexo: 30 Mulheres 26 Homens Faixa etária: 18 a 56 anos	Cirurgia de desbridamento com retalho aberto	G1 = Celecoxibe 200 mg, 1 hora antes da cirurgia e outra dose de 200 mg 12 horas após a primeira dose; G2 = Etoricoxibe, 120 mg, (1 hora antes da cirurgia); G3 = Placebo (1 hora antes da cirurgia).	O grupo tratado com etoricoxibe mostrou significativamente menos dor do que o grupo placebo em 2-, 3-, 4-, Períodos de 5, 6 e 7 horas. No entanto, não houve diferenças estatísticas significativas entre etoricoxibe e celecoxibe.
Peres et al., 2012	30 pacientes Sexo e Faixa etária: Não informados	Cirurgia de aumento de coroa clínica	G1 = 400 mg de Lumiracoxibe; G2 = 4 mg de dexametasona. Ambos 1 hora antes da cirurgia.	Neste estudo, a análise intragrupo revelou que o grupo G2 não apresentou redução da dor entre os momentos avaliados nas primeiras 24 horas de pós-operatório, enquanto G1 demonstrou redução significativa da dor / desconforto 24h após a cirurgia, em comparação com o pós-operatório de 4 horas. Esse achado pode sugerir uma vantagem no uso de um inibidor não esteroide de COX-2 como medicação preemptiva para cirurgia periodontal de aumento de coroa.
Konuganti et al., 2015	60 pacientes Sexo: Não informado Faixa etária: 18 a 56 anos	Cirurgia de desbridamento com retalho aberto	G1 (n=20) Placebo; G1 (n=20) Dexametasona 8 mg. Ambos 1h antes da cirurgia.	O número máximo de pílulas de resgate foi tomado pelo grupo placebo (95%), seguido pelo grupo de dexametasona (35%) e pelo grupo de etoricoxibe (25%). O desconforto e a dor persistentes foram maiores no grupo placebo em comparação com o grupo dexametasona e etoricoxibe.
Giorgetti et al., 2018	20 pacientes Sexo: 13 Mulheres 7 Homens Idade média: 44 anos	Recobrimento radicular combinado com enxerto de tecido conjuntivo subepitelial	G1 (n=10) 400mg de ibuprofeno G2 (n=10) 4 mg de Dexametasona Ambos 1h antes da cirurgia	Foram observados escores menores de dor com o uso de dexametasona comparados ao ibuprofeno, com diferença significativa três horas após o procedimento ($p < 0,05$). O uso de dexametasona parece promover menos edema até o 2º dia e menor interferência na vida diária no terceiro dia quando comparado ao ibuprofeno ($p < 0,05$).

Fonte; Da autora, 2020.

Ainda são necessários mais estudos para fornecer informações adicionais sobre os efeitos preemptivos de diferentes classes de medicamentos nos resultados clínicos pós-operatórios, sobretudo na área de periodontia, contribuindo para a criação de protocolos clínicos mais ajustados (GIORGETTI et al., 2018; KONUGANTI et al., 2015; PERES et al., 2012).

Portanto, em nossos ensaios clínicos randomizados tentamos preencher parte desta lacuna levantada na literatura, das diferentes metodologias, controlando variáveis como tempo cirúrgico, quantidade de anestésico, entre outros, para fins de padronização, e também utilizando diferentes classes de medicações, porém, comparando também entre si, drogas com mecanismos de ação semelhantes, como é o caso dos três AINES em investigação neste estudo, o cetoprofeno e ibuprofeno ambos, inibidores das COX 1 e 2, e a nimesulida, inibidor preferencial da COX-2. Diferenciando dos AINES clássicos, o paracetamol (analgésico não-opióide) apresenta ação analgésica e antipirética, porém não anti-inflamatória significativa, e por fim, a Dexametasona um corticosteroide. A fim de comparar a eficácia destas medicações no controle da dor, do edema pós-operatório e da quantidade de medicamento resgate em pacientes com necessidade de exodontia bilateral de terceiros molares inferiores inclusos e semi-inclusos.

2 OBJETIVOS

2.1 Proposta 1

Objetivo geral

Avaliar e comparar a eficácia da ação preemptiva de diferentes classes de medicamentos em cirurgias de remoção de terceiros molares inferiores inclusos e/ou semi-inclusos.

Objetivos específicos

* Avaliar e comparar a eficácia da ação preemptiva do paracetamol em cirurgias de remoção de terceiros molares inferiores impactados no controle de dor e edema e na quantidade de medicação resgate pós-operatório.

* Avaliar e comparar a eficácia da ação preemptiva do cetoprofeno em cirurgias de remoção de terceiros molares inferiores impactados no controle de dor e edema e na quantidade de medicação resgate pós-operatório.

* Avaliar e comparar a eficácia da ação preemptiva do ibuprofeno em cirurgias de remoção de terceiros molares inferiores impactados no controle de dor e edema e na quantidade de medicação resgate pós-operatório.

* Avaliar e comparar a eficácia da ação preemptiva da nimesulida em cirurgias de remoção de terceiros molares inferiores impactados no controle de dor e edema e na quantidade de medicação resgate pós-operatório.

* Avaliar e comparar a eficácia da ação preemptiva da dexametasona em cirurgias de remoção de terceiros molares inferiores impactados no controle de dor e edema e na quantidade de medicação resgate pós-operatório.

2.2 Proposta 2

Objetivo geral

Avaliar e comparar a eficácia da ação preemptiva de dois diferentes AINES no controle da dor em cirurgias periodontais a retalho.

Objetivos específicos

- * Avaliar e comparar a eficácia da ação preemptiva do ibuprofeno em cirurgias periodontais a retalho no controle de dor e na quantidade de medicação resgate pós-operatório.
- * Avaliar e comparar a eficácia da ação preemptiva da nimesulida em cirurgias periodontais a retalho no controle de dor e na quantidade de medicação resgate pós-operatório.

3 METODOLOGIA EXPANDIDA

3.1 Considerações éticas

Ensaio clínico randomizado, controlado, triplo-cego, boca-divida, foram delineados e obtiveram a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 2.793.885). Neste estudo, foram considerados voluntários aqueles indivíduos que, preenchendo os critérios específicos de inclusão e exclusão para cada cirurgia e após tomarem conhecimento de todos os aspectos da pesquisa, concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, conforme a resolução nº 466/12 do CONEP/MG, que determina as especificações da pesquisa bem como o envolvimento do paciente na mesma. Esse ensaio clínico está registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) (www.ensaiosclinicos.gov.br) protocolo #RBR-4b5dsg.

3.2 Proposta 1 - Avaliação da eficácia da Analgesia Preemptiva em exodontia de terceiros molares impactados

Amostra e critérios de elegibilidade

De uma amostra inicial de 376 voluntários, que compareceram para atendimento na Faculdade de Odontologia da UFMG de janeiro a outubro de 2019, foram selecionados 100 indivíduos, de ambos os gêneros, com idade entre 18 anos a 35 anos, em boa saúde geral [ASA I ou II, de acordo com a Academia Americana

de Anestesiologia Mayhew et al. (2019), sem sinais ou sintomas atuais de dor ou qualquer infecção oral e / ou processo inflamatório.

Todos os participantes apresentaram terceiros molares inferiores bilaterais impactados simétricos e assintomáticos na posição classe IIB Pell & Gregory (1933), que necessitaram de remoção cirúrgica. Um tempo de intervalo de pelo menos 45 dias foi respeitado entre a primeira e a segunda cirurgia para todos os pacientes, para garantir que o processo de cicatrização não interferisse na analgesia preemptiva e na percepção da dor na segunda intervenção (FAVARINI et al., 2018, LIMA et al., 2018).

Grávidas e lactantes, asmáticos; indivíduos com histórico de alergia ou intolerância aos fármacos e outras substâncias ou materiais empregados na presente pesquisa; pacientes com histórico de problemas renais ou hepáticos, ou que fizessem uso de medicamentos com propriedades analgésicas ou anti-inflamatórias no período de 15 dias prévios à cirurgia, casos em que o tempo de duração da cirurgia ou número de anestésicos excedeu o tempo médio padronizado (complicações trans ou pós-operatórias) e pacientes que não deram retorno ao acompanhamento pós-cirúrgico, foram excluídos da amostra deste estudo.

Randomização e mascaramento

Os pacientes incluídos na pesquisa foram randomizados quanto ao protocolo terapêutico que seria ministrado previamente à primeira cirurgia (ibuprofeno 600 mg, nimesulida 100 mg; cetoprofeno 100 mg; dexametasona 4 mg; paracetamol 1000 mg ou placebo) e quanto ao lado da primeira cirurgia (lado direito, exodontia do 48, ou lado esquerdo, exodontia do 38). A segunda cirurgia, conseqüentemente, seria realizada no lado contralateral e com o protocolo medicamentoso diferente da

primeira cirurgia. Assim, dentro de cada protocolo da droga teste, em um desenho de boca dividida, cada indivíduo recebeu aleatoriamente o medicamento e o placebo em cirurgias distintas. Por se tratar de um estudo boca-dividida, cada paciente corresponde ao seu próprio controle.

A randomização foi realizada por um dos pesquisadores (BFES), utilizando um método sequencial não probabilístico, ou seja, casos elegíveis foram sorteados consecutivamente para cada grupo de estudo. O processo foi realizado por randomização estratificada, constituída por 100 envelopes marrons lacrados para identificação do grupo (medicamento teste), os quais foram embaralhados, numerados e colocados em ordem sequencial. Para cada novo participante, um envelope numerado subsequente foi aberto. Continuamente à definição do grupo de estudo, o lado a ser operado e o uso inicial de placebo ou medicamento em teste para essa intervenção foram sorteados seguindo o mesmo processo. Foi assegurado que o paciente, os cirurgiões e o estatístico desconheciam os grupos de estudo e os medicamentos utilizados em cada intervenção cirúrgica.

Grupos de estudo e protocolos medicamentosos dos grupos teste

A amostra randomizada foi dividida em cinco grupos, de acordo com o medicamento teste a ser ministrado, seguindo o protocolo terapêutico randomizado do estudo boca-dividida com administração do placebo no lado contralateral:

* Protocolo 1: Ibuprofeno 600 mg (Alivium® MANTECORP Indústria Química e Farmacêutica Ltda.) por via oral 1 hora antes da cirurgia + placebo por via oral 1 hora antes da cirurgia;

- * Protocolo 2: Nimesulida 100 mg (Cimelide® - CIMED Indústria de Medicamentos Ltda.) por via oral 1h antes da cirurgia ou placebo por via oral 1 hora antes da cirurgia;
- * Protocolo 3: Cetoprofeno - Comprimido 100 mg (Profenid® - Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.) por via oral 1h antes da cirurgia ou placebo por via oral 1 hora antes da cirurgia;
- * Protocolo 4: Dexametasona - comprimido 4 mg (Decadron® - Aché Laboratórios Farm. S.A.) por via oral 1h antes da cirurgia ou placebo por via oral 1 hora antes da cirurgia;
- * Protocolo 5: Paracetamol 1000 mg - comprimido (Excedrin® - Novartis Biociências S.A.) por via oral 1h antes da cirurgia ou placebo por via oral 1 hora antes da cirurgia.

Em cada grupo de estudo, foi utilizado um desenho de boca - dividida. Assim, para cada intervenção cirúrgica (lados direito ou esquerdo), o medicamento teste do respectivo grupo ou placebo foi distribuído aleatoriamente. O placebo foi fornecido em cápsulas semelhantes ao medicamento em estudo (Lenza Farmacêutica LTDA, Belo Horizonte, Brasil). É importante ressaltar que a medicação preemptiva (medicamento teste ou placebo) sempre foi administrada ao paciente pelos pesquisadores 1 hora antes de cada intervenção cirúrgica e todos os medicamentos utilizados no presente estudo foram condicionados em cápsulas brancas.

Procedimentos cirúrgicos

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados por 2 cirurgiões bucomaxilofacial treinados (AACPJ e AVAA), seguindo protocolos cirúrgicos padronizados nas 2 intervenções. Os pacientes foram submetidos à antissepsia extraoral com a solução antisséptica de Digluconato de clorexidina 2% por 1 minuto, antes da cirurgia. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados por dois cirurgiões bucomaxilofacial, ambos com experiência e previamente calibrados a fim de garantir segurança e padronização aos procedimentos executados. Com essa mesma finalidade, também foram contabilizados o tempo cirúrgico em cada procedimento, bem como a padronização da técnica cirúrgica empregada, quantidade de anestésico, de soro para irrigação final e quaisquer eventualidades em cada procedimento eram registradas.

Posteriormente a administração preemptiva do medicamento, conforme descrito no momento anterior, iniciava-se o tempo operatório com a realização da anestesia infiltrativa local [lidocaína a 2% com adrenalina 1: 100.000 (Alphacaína® DFL Indústria e Comércio S.A., Rio de Janeiro, Brasil)]. O número de tubetes anestésicos foi registrado, não excedendo 4, verificação da área isquêmica pós-anestesia e consequente início da técnica cirúrgica de diérese.

Para isso, eram realizados uma incisão linear e um retalho em envelope, utilizando lâmina de bisturi número 15c e descolador de periósteo Molt, respectivamente. A exérese do elemento dentário era realizada seguindo a técnica padrão protocolada por Hupp e colaboradores em 2009. Com a realização de osteotomia em todos os procedimentos e odontosecção caso necessário, utilizando peça reta com broca esférica número 6 ou 8 ou broca tronco-cônica número 706 sob

irrigação com solução de salina estéril 0,9%. A síntese era realizada com fio de sutura nylon 5-0.

Instruções pós-operatórias e coleta de dados

Durante a intervenção cirúrgica, foram registrados dados de duração, número de tubetes anestésicos, quantidade de solução salina para irrigação e eventuais eventualidades. Ao final de cada intervenção, todos os pacientes receberam instruções pós-operatórias padronizadas (medidas hemostáticas locais, higiene bucal, restrição alimentar e de esforço físico), verbalmente e por escrito.

Além disso, os comprimidos de 750 mg de paracetamol foram disponibilizados para cada paciente como medicamento de resgate (CETIRA FILHO et al., 2020; STEFFENS et al., 2010). É um medicamento seguro que não afeta a inflamação periférica, o tempo de coagulação, a agregação plaquetária ou a defesa de neutrófilos (FALCI et al., 2017). Nos casos de dor pós-operatória, os participantes foram instruídos a tomar conforme necessário, sempre que uma dor considerável fosse sentida de acordo com o julgamento deles. Um intervalo de 6 horas entre cada comprimido também foi recomendado. Todas as informações a esse respeito foram anotadas. Eles também receberam recomendações para evitar o uso de qualquer outro medicamento que não foi fornecido no protocolo do estudo e, caso ocorresse, deveriam reportá-lo aos pesquisadores.

Dor e o uso de medicamentos de resgate foram os principais resultados pós-operatórios avaliados. A ocorrência e a intensidade da dor foram medidas através de uma escala visual analógica (EVA) (Heller et al., 2016) em diferentes tempos pós-operatórios: 1, 6, 12, 24, 48 e 72 horas (T1, T6, T12, T24, T48 e T72,

respectivamente). Essa escala consiste em uma linha geralmente de 100 mm de comprimento, com descritores em cada extremidade sendo a extremidade esquerda “indolor (0)” e a extremidade direita “pior dor imaginável (10)”. Os participantes foram instruídos a marcar sua percepção da dor na escala a cada momento da avaliação em um formulário separado.

A necessidade, quantidade e época do uso de medicamentos de resgate também foram registradas em formulários específicos.

3.3 Proposta 2 - Avaliação da eficácia da Analgesia Preemptiva em cirurgia periodontal a retalho

Amostra e critérios de elegibilidade

De uma amostra inicial de 360 voluntários, que compareceram para atendimento na Faculdade de Odontologia da UFMG de outubro / 2018 a novembro / 2019, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 40 indivíduos foram considerados elegíveis e inscritos no estudo. A pesquisa incluiu pacientes com idades entre 18 e 60 anos, com boa saúde geral [ASA I ou II, de acordo com a Academia Americana de Anestesiologia (MAYHEW et al., 2019)]. Todos os pacientes apresentavam um quadro de periodontite em estágio II ou III, grau B, de extensão localizada (Tonetti et al., 2018), que passaram por terapia periodontal básica e no período de reavaliação cerca de 45 dias, os sextantes posteriores esquerdos ou direitos com pelo menos 2 sítios com profundidade de sondagem (PS) \geq 5 mm e com a presença de sangramento à sondagem (SS) eram submetidos à terapia periodontal cirúrgica, cuja finalidade era o desbridamento das bolsas moderadas a profundas.

A localização (mandíbula e posteriores) e extensão (número de dentes envolvidos) da cirurgia, o volume de anestesia local administrado (registrado como o número de tubetes anestésicos utilizados), período do dia (manhã ou tarde) e horário, necessários para realizar o procedimento cirúrgico foram registrados no arquivo do paciente.

Foram excluídos do estudo, aqueles indivíduos que apresentassem alguma das seguintes condições: fumantes; mulheres grávidas e lactantes; história de problemas renais, hepáticos; respiratórios ou cardiovasculares; histórico de hipersensibilidade aos medicamentos prescritos no estudo; uso de medicamentos com propriedades analgésicas e / ou anti-inflamatórias, bem como qualquer medicamento que possa alterar a percepção da dor, no período de 15 dias antes das cirurgias e ainda tivessem histórico de abuso de álcool ou drogas ilícitas. Além disso, foram excluídos do estudo todos os casos em que a duração das cirurgias excedesse 45 minutos, e/ou a quantidade de anestésicos excedesse a 4 tubetes, bem como aqueles que apresentaram complicações trans ou pós-operatórias.

Randomização e mascaramento

Os participantes foram randomizados quanto ao protocolo terapêutico que seria administrado na primeira cirurgia (medicamento de teste ou placebo) e quanto ao sextante a ser operado na primeira cirurgia (lado direito ou esquerdo). A segunda cirurgia, portanto, seria realizada no sextante contralateral (boca - dividida). A randomização foi realizada por um dos pesquisadores (BFES), utilizando um método sequencial não probabilístico, ou seja, casos elegíveis foram sorteados consecutivamente para cada grupo de estudo. O processo foi realizado

sequencialmente por randomização estratificada, inicialmente constituída por 40 envelopes marrons selados para identificação do grupo (medicamento teste), os quais foram embaralhados, numerados e colocados em ordem sequencial. Para cada novo participante, um envelope numerado subsequente foi aberto. Continuamente à definição do grupo de estudo, o sextante a ser operado e o uso inicial de placebo ou medicamento teste para essa intervenção foram sorteados seguindo o mesmo processo. Foi assegurado que o paciente, o pesquisador principal, o cirurgião e o estatístico desconheciam os grupos de estudo e a medicação a ser utilizada em cada intervenção cirúrgica.

Grupos de estudo e protocolos medicamentosos dos grupos teste

A amostra foi dividida em 2 grupos ($n = 20$), de acordo com o medicamento teste a ser ministrado, seguindo o protocolo terapêutico randomizado do estudo boca-dividida com administração do placebo no lado contralateral:

* Protocolo 1: ibuprofeno 600 mg (Alivium® - MANTECORP Indústria Química e Farmacêutica Ltda, São Paulo, Brasil) por via oral 1 hora antes da cirurgia ou placebo por via oral 1 hora antes da cirurgia;

* Protocolo 2 - nimesulida 100 mg (Cimelide® - CIMED Indústria de Medicamentos Ltda, Minas Gerais, Brasil) por via oral 1 hora antes da cirurgia ou placebo por via oral 1 hora antes da cirurgia.

Em cada grupo de estudo, foi utilizado um desenho de boca - dividida. Assim, o medicamento teste do respectivo grupo ou o placebo foi distribuído aleatoriamente. O placebo foi fornecido em cápsulas semelhantes ao medicamento em estudo (Lenza Farmacêutica LTDA, Belo Horizonte, Brasil). É importante notar que a medicação

preemptiva (medicamento teste ou placebo) sempre foi administrada ao paciente pelos pesquisadores 1 hora antes de cada intervenção cirúrgica. Todos os medicamentos utilizados no presente estudo foram condicionados em cápsulas brancas.

Procedimentos cirúrgicos

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados por 2 periodontistas (AAMO e RMM), seguindo protocolos padronizados nas 2 intervenções (boca - dividida). Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos à antissepsia oral extra com clorexidina a 2% por 1 minuto. Posteriormente, o período operatório começou com anestesia infiltrativa local [lidocaína a 2% com adrenalina 1: 100.000 (Alphacaína® DFL Indústria e Comércio S.A., Rio de Janeiro, Brasil)]. Para evitar efeitos de confusão, não foram utilizados agentes de ação prolongada. O procedimento cirúrgico era realizado através de um retalho de Widman modificado, na região de 1º pré-molar a 2º molar. A raspagem e alisamento radicular eram executados com instrumentos ultrassônicos (Ultrassom) e manuais (maccall afiadas). O retalho era então ajustado para proteger todo o tecido ósseo, com sutura de pontos interrompidos, com fio de nylon 0,5.

Ao final de cada cirurgia, os pacientes também receberam orientações pós-operatórias e outras recomendações de rotina indicadas neste tipo de intervenção verbalmente e via aplicativo. Foi entregue como medicamento de resgate, comprimidos de paracetamol (750 mg), orientando administração de um comprimido em caso de dor, a cada 6 horas por até 3 dias. Recebendo inclusive, a recomendação de evitar tomar outros medicamentos que não estivessem previstos no protocolo de

estudo e, caso ocorresse, deveriam relatar ao pesquisador. O tempo decorrido do procedimento cirúrgico foi registrado, iniciado no momento da administração do anestésico e finalizado na colocação da última sutura. Um tempo de intervalo de pelo menos 30 dias foram respeitados entre a primeira e a segunda cirurgia para todos os pacientes, para garantir que o processo de cicatrização não interferisse na analgesia preemptiva e na percepção da dor na segunda intervenção (FAVARINI et al., 2018, LIMA et al., 2018).

Instruções pós-operatórias e coleta de dados

Durante a intervenção cirúrgica, foram registrados dados de duração, número de tubetes anestésicos, quantidade de solução salina para irrigação e eventuais eventualidades. Ao final de cada intervenção, todos os pacientes receberam instruções pós-operatórias padronizadas (medidas hemostáticas locais, higiene bucal, restrição alimentar e de esforço físico), verbalmente e por escrito.

Além disso, os comprimidos de 750 mg de paracetamol foram disponibilizados para cada paciente como medicamento de resgate (CETIRA FILHO et al., 2020; STEFFENS et al., 2010;). É um medicamento seguro que não afeta a inflamação periférica, o tempo de coagulação, a agregação plaquetária ou a defesa de neutrófilos (FALCI et al., 2017). Nos casos de dor pós-operatória, os participantes foram instruídos a tomar conforme necessário, sempre que uma dor considerável fosse sentida de acordo com o julgamento deles. Um intervalo de 6 horas entre cada comprimido também foi recomendado. Todas as informações a esse respeito foram anotadas. Eles também receberam recomendações para evitar o uso de qualquer

outro medicamento que não foi fornecido no protocolo do estudo e, caso ocorresse, deveriam reportá-lo aos pesquisadores.

Dor e o uso de medicamentos de resgate foram os principais resultados pós-operatórios avaliados. A ocorrência e a intensidade da dor foram medidas através de uma escala visual analógica (EVA) (Heller et al., 2016) em diferentes tempos pós-operatórios: 1, 6, 12, 24, 48 e 72 horas (T1, T6, T12, T24, T48 e T72, respectivamente). Essa escala consiste em uma linha geralmente de 100 mm de comprimento, com descritores em cada extremidade sendo a extremidade esquerda “indolor (0)” e a extremidade direita “pior dor imaginável (10)”. Os participantes foram instruídos a marcar sua percepção da dor na escala a cada momento da avaliação em um formulário separado.

A necessidade, quantidade e época do uso de medicamentos de resgate também foram registradas em formulários específicos.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises descritivas foram realizadas para caracterização dos grupos de estudo e valores médios, frequências absolutas e relativas, quando apropriado. Para variáveis quantitativas, os grupos foram comparados através da ANOVA com teste post hoc de Tukey para comparações pareadas. Pressupostos de normalidade e homocedasticidade foram testados graficamente. Para variáveis qualitativas, os grupos foram comparados pelo teste do qui-quadrado.

Inicialmente, as diferenças entre o medicamento teste e o placebo para o mesmo indivíduo em cada grupo e para cada tempo de avaliação foram calculadas seguindo o desenho da amostra emparelhada / medidas repetidas (boca - dividida).

Essas diferenças foram usadas como variáveis de resposta para cada resultado do estudo (dor, edema e medicação de resgate).

Assim, para testar essas diferenças (comparações intragrupo entre medicamento testado e placebo ao longo do tempo; e comparações intergrupos entre medicamentos testados em diferentes momentos do exame), um modelo separado de Equação de Estimativa Generalizada foi ajustado para cada variável de resultado e o medicamento testado e o exame tempo, juntamente com a interação entre essas duas variáveis, foram utilizados como preditores.

Para cada variável medida ao longo do tempo, foi utilizada uma estrutura de correlação de simetria composta. Após o ajuste dos modelos, os principais efeitos dos preditores e interações foram testados. Comparações pareadas foram realizadas pelo teste de Tukey.

Além disso, as curvas de sobrevida e o tempo médio de sobrevida para medicação de resgate foram calculados para cada medicamento de teste e placebo dentro de cada grupo. As curvas de sobrevivência foram traçadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas foram determinadas pelo teste de Mantel - Cox.

Todas as análises foram realizadas com software estatístico (R Software versão 3.6.1 - R Core Team, 2019). Os resultados foram determinados como significativos se $p < 0,05$.

5 ARTIGO CIENTÍFICO I

CONTROLE PÓS-OPERATÓRIO DE DOR E EDEMA APÓS DIFERENTES PROTOCOLOS DE ANALGESIA PREEMPTIVA NA REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TERCEIROS MOLARES IMPACTADOS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, PARALELO, TRIPLO-CEGO, CONTROLADO POR PLACEBO

Bianca Fernanda Espósito Santos,* Fernando Oliveira Costa,* Aécio Abner Campos
Pinto Júnior,** André Vitor Alves Araújo,*** Renata Magalhães Cyrino,* Luís Otávio
Miranda Cota*

* Faculdade de Odontologia, Departamento de Clínica Odontológica, Patologia Oral
e Cirurgia Oral, Divisão de Periodontologia, Universidade Federal de Minas Gerais,
Avenida Antônio Carlos 6627, Pampulha. PO FAX 359, Belo Horizonte, Minas Gerais
31270-901, Brasil.

** Centro Universitário de Belo Horizonte, Departamento de Odontologia, Professor
Mário Werneck Avenue 1685, Buritis, Belo Horizonte, Minas Gerais, 30575-180,
Brasil.

*** Clínica Odontológica Privada, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Título curto

Analgesia preemptiva em cirurgia de terceiros molares

Resumo

Objetivos: O presente ensaio clínico controlado e randomizado teve como objetivo avaliar os efeitos preemptivos do paracetamol, ibuprofeno, cetoprofeno, nimesulida e dexametasona no controle da dor e edema no pós-operatório na remoção cirúrgica de terceiros molares impactados. **Materiais e Métodos:** Os participantes foram submetidos a cirurgias bilaterais em 2 momentos diferentes e receberam aleatoriamente o medicamento de teste ou o placebo (boca-dividida). Dor pós-operatória, edema e medicação de resgate foram avaliados em momentos diferentes. O poder do estudo foi $> 80\%$ para o tamanho do efeito observado no desenho de medidas repetidas cruzadas. As diferenças entre o medicamento em teste e o placebo foram a variável de resposta. Modelos de equação de estimativa generalizada foram ajustados para cada resultado. **Resultados:** A amostra foi composta por 5 grupos ($n = 20$ cada). Ibuprofeno e nimesulida apresentaram efeitos preemptivos gerais mais altos nos escores de dor ao longo do tempo, sem diferenças entre eles ($p=0,557$). Paracetamol mostrou efeitos gerais significativamente mais baixos no controle do edema ao longo do tempo, quando comparado aos outros medicamentos em teste, que mostraram efeitos semelhantes. Menores quantidades de medicamentos de resgate também foram observadas para o ibuprofeno e a nimesulida, sem diferenças entre eles ($p=0,999$). **Conclusões:** Foi concluído que o ibuprofeno e a nimesulida mostraram efeitos preemptivos gerais benéficos. Portanto, no processo de tomada de decisão para analgesia preemptiva na remoção cirúrgica de terceiros molares impactados, ibuprofeno e nimesulida devem ser considerados caso-a-caso como os medicamentos de escolha.

Palavras-chave: analgesia; dexametasona; ibuprofeno; nimesulida; molar, terceiro; cirurgia oral.

INTRODUÇÃO

Um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns e de rotina no campo da cirurgia oral e maxilofacial é a remoção do terceiro molar realizada por cirurgiões-dentistas (SHOSHANI-DROR et al., 2018). Devido à lesão dos tecidos circundantes, esse procedimento pode resultar em complicações pós-operatórias, principalmente relacionadas à inflamação. Inclui dor, edema e trismo no local da extração, além de disfunção oral geral durante a fase de cicatrização (BOULOUX et al., 2007, CHO et al., 2017). A dor pós-operatória é geralmente moderada a grave, tem início rápido e pode durar mais de uma semana (VAGHELA et al., 2020). Embora transitórias essas complicações resultem em desconforto e morbidade significativa, sendo uma fonte de ansiedade e afetando a qualidade de vida dos pacientes (DUARTE-RODRIGUES et al., 2018, FALCI et al., 2017).

Conseqüentemente, é de grande interesse minimizar essas complicações, a fim de melhorar o conforto e a satisfação do paciente e também reduzir as visitas de acompanhamento adicionais (CHO et al., 2017). Técnica cirúrgica precisa e estratégias perioperatórias, incluindo analgesia preemptiva, podem minimizar a frequência e a gravidade dessas complicações e reduzir a necessidade de medicação pós-operatória (BOULOUX et al., 2007, FALCI et al., 2017). A redução da dor no pós-operatório é uma função importante do profissional de saúde, também justificada do ponto de vista socioeconômico (SITTL et al., 2013).

A analgesia preemptiva é um conceito importante nas estratégias de controle da dor no pós-operatório. É definido como procedimentos de intervenção anteriores à cirurgia com o objetivo de prevenir ou diminuir a dor pós-cirúrgica. Ele se concentra no controle da dor por prevenção da sensibilização central e dor neuropática crônica (SITTL et al., 2013, VADIVELU et al., 2014). É importante enfatizar o momento da

analgésia preemptiva em que é um tratamento antinociceptivo antes das lesões incisionais e inflamatórias, sendo o início do estímulo nociceptivo (VADIVELU et al., 2014). Crile (1913) foi o pioneiro do conceito de analgesia preemptiva, e seu conceito se expandiu amplamente (KATZ et al., 2011). No entanto, a eficácia da analgesia preemptiva permanece controversa (PENPRASE et al., 2015).

Os resultados da eficácia clínica da analgesia preemptiva também são um tópico controverso na remoção cirúrgica de terceiros molares, com resultados diversos (COSTA et al., 2015). Diferentes estudos avaliando os efeitos preemptivos de várias classes de analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides e esteróides foram publicados com diversos aspectos metodológicos (AU et al., 2015; CETIRA FILHO et al., 2020; COSTA et al., 2015; FALCI et al., 2017, FAVARINI et al., 2018, LIMA et al., 2018; SIMONE et al., 2013) e mostraram eficácia distinta nos resultados clínicos.

Nesse cenário, são necessários mais estudos para fornecer informações adicionais sobre os efeitos preemptivos de diferentes classes de medicamentos nos resultados clínicos pós-operatórios da remoção cirúrgica de terceiros molares (CETIRA FILHO et al., 2020; FAVARINI et al., 2018). Isso ajudará os médicos em suas escolhas de prescrever agentes preemptivos no cenário clínico.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da administração preemptiva do paracetamol, ibuprofeno, cetoprofeno, nimesulida e dexametasona no controle pós-operatório de dor e edema, bem como o consumo de medicamentos de resgate, após a remoção cirúrgica de terceiros inferiores impactados.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo e considerações éticas

O presente ensaio clínico paralelo triplo-cego, randomizado e controlado por placebo, compreendeu 5 grupos de acordo com o medicamento teste a ser utilizado: acetaminofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, nimesulida e dexametasona. O tamanho da amostra foi baseado nos estudos incluídos na revisão sistemática de Falci et al. (2017), e um número mínimo de 15 indivíduos por grupo foi determinado como necessário. Todos os participantes foram submetidos à remoção cirúrgica bilateral dos terceiros molares inferiores impactados, em intervenções distintas em 2 momentos diferentes para cada lado esquerdo e direito, sendo cada intervenção aleatoriamente designada ao medicamento de teste ou ao placebo (desenho de boca - dividida em cada grupo).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais - COEP / UFMG (protocolo CAAE83534618.5.0000.5149), de acordo com a Declaração de Helsinque e também com as diretrizes do CONSORT. Antes da seleção, foram dadas explicações orais e escritas sobre o protocolo de pesquisa e os objetivos do estudo a todos os participantes elegíveis. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de se inscrever no presente estudo. Foi mantido o sigilo com as informações pessoais dos pacientes. O estudo também foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos [ensaiosclinicos.gov.br (registro nº RBR-4b5dsg)].

Estratégia de amostragem e critérios de elegibilidade

Todos os participantes foram selecionados dentre indivíduos que procuraram atendimento na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - Brasil, no período de janeiro / 2019 a outubro / 2019. Nesse período, 376 indivíduos foram avaliados quanto à elegibilidade. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 100 indivíduos foram considerados elegíveis e inscritos no estudo. Um fluxograma da estratégia de amostragem e dos procedimentos de estudo é apresentado na Figura I.

O estudo incluiu indivíduos com idades entre 18 e 35 anos, em bom estado geral (ASA I ou II, de acordo com a Academia Americana de Anestesiologia [Mayhew et al.,2019]), sem sinais ou sintomas atuais de dor ou qualquer processo infeccioso e / ou inflamatório oral. Todos os participantes tiveram terceiros molares inferiores impactados simétricos e assintomáticos na posição classe IIB [Pell & Gregory, 1933], que necessitaram de remoção cirúrgica.

Os participantes foram excluídos do estudo se apresentassem alguma das seguintes condições: fumantes; mulheres grávidas e lactantes; história de problemas renais, hepáticos, respiratórios ou cardiovasculares; histórico de hipersensibilidade aos medicamentos prescritos no estudo; uso de medicamentos com propriedades analgésicas e / ou anti-inflamatórias, bem como qualquer medicamento que possa alterar a percepção da dor, no período de 15 dias antes da cirurgia; histórico de abuso de álcool ou drogas ilícitas. Além disso, foram excluídos do estudo todos os casos em que a duração da cirurgia ou o número de tubos anestésicos excedeu o tempo ou número médio padronizado, ou aqueles que apresentaram complicações trans ou pós-operatórias.

Grupos de estudo e protocolos de teste de medicamentos

A amostra foi dividida em 5 grupos ($n = 20$), de acordo com o medicamento a ser administrado por via oral, 1 hora antes da cirurgia: grupo 1 - paracetamol 1000mg (Excedrin® - Novartis Biociências S.A., São Paulo, Brasil); grupo 2 - ibuprofeno 600 mg (Alivium® - MANTECORP Indústria Química e Farmacêutica Ltda, São Paulo, Brasil); grupo 3 - cetoprofeno 100 mg (Profenid® - Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, São Paulo, Brasil); grupo 4 - nimesulida 100 mg (Cimelide® - CIMED Indústria de Medicamentos Ltda, Minas Gerais, Brasil); grupo 5 - dexametasona 4 mg (Decadron® - Aché Laboratórios Farm. S.A., São Paulo, Brasil).

Em cada grupo de estudo, foi utilizado um desenho de boca - dividida. Assim, para cada intervenção cirúrgica (lados direito ou esquerdo), o medicamento de teste do respectivo grupo ou o placebo foi distribuído aleatoriamente. O placebo foi fornecido em cápsulas semelhantes ao medicamento em estudo (Lenza Farmacêutica LTDA, Belo Horizonte, Brasil). É importante notar que a medicação preemptiva (medicamento de teste ou placebo) sempre foi administrada ao paciente pelos pesquisadores 1 hora antes de cada intervenção cirúrgica. Todos os medicamentos utilizados no presente estudo foram condicionados em cápsulas brancas.

Randomização e mascaramento

Os participantes foram randomizados quanto ao protocolo terapêutico que seria administrado na primeira cirurgia (medicamento de teste ou placebo) e quanto ao lado a ser operado na primeira cirurgia (lado direito ou esquerdo). A segunda cirurgia, portanto, seria realizada no lado contralateral, seguindo ao desenho de estudo boca - dividida.

A randomização foi realizada por um dos pesquisadores (BFES), utilizando um método sequencial não probabilístico, ou seja, casos elegíveis foram sorteados consecutivamente para cada grupo de estudo. O processo foi realizado sequencialmente por randomização estratificada, inicialmente constituída por 100 envelopes marrons selados para identificação do grupo (medicamento teste), os quais foram embaralhados, numerados e colocados em ordem sequencial. Para cada novo participante, um envelope numerado subsequente foi aberto. Continuamente à definição do grupo de estudo, o lado a ser operado e o uso inicial de placebo ou medicamento em teste para essa intervenção foram sorteados seguindo o mesmo processo.

Foi assegurado que o paciente, o pesquisador principal, o cirurgião e o estatístico desconheciam os grupos de estudo e a medicação a ser utilizada em cada intervenção cirúrgica.

Procedimentos cirúrgicos

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados por 2 cirurgiões bucomaxilofaciais treinados (AACPJ e AVAA), seguindo protocolos cirúrgicos padronizados nas 2 intervenções.

Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos à antissepsia oral extra com clorexidina a 2% por 1 minuto. Posteriormente, o período operatório iniciou com anestesia infiltrativa local [lidocaína a 2% com adrenalina 1: 100.000 (Alphacaína® DFL Indústria e Comércio S.A., Rio de Janeiro, Brasil)]. O número de tubos anestésicos foi registrado, não excedendo 4. Para evitar efeitos de confusão, não foram utilizados agentes de ação prolongada. Em seguida, um retalho mucoperiosteal de espessura total foi elevado, seguido de osteotomia sob irrigação com solução

salina estéril a 0,9%, e odontosecção, quando indicado, para liberação do dente. Realizou-se a higienização da cavidade e sutura com fio de nylon 5.0. O tempo decorrido do procedimento cirúrgico foi registrado, iniciado no momento da administração do anestésico e finalizado na colocação da última sutura.

Um tempo de intervalo de pelo menos 45 dias foi respeitado entre a primeira e a segunda cirurgias para todos os pacientes, para garantir que o processo de cicatrização não interferisse na analgesia preemptiva e na percepção da dor na segunda intervenção (Au et al., 2015; Favarini et al., 2018).

Instruções pós-operatórias e coleta de dados

Durante a intervenção cirúrgica, foram registrados dados de duração, número de tubetes anestésicos, quantidade de solução salina para irrigação e eventuais eventualidades. Ao final de cada intervenção, todos os pacientes receberam instruções pós-operatórias padronizadas (medidas hemostáticas locais, higiene bucal, restrição alimentar e de esforço físico), verbalmente e por escrito.

Além disso, comprimidos de paracetamol 750mg foram disponibilizados para cada paciente como medicamento de resgate (CETIRA FILHO et al., 2020). É um medicamento seguro que não afeta a inflamação periférica, o tempo de coagulação, a agregação plaquetária ou a defesa de neutrófilos (SITTL et al., 2013). Nos casos de dor pós-operatória, os participantes foram instruídos a tomá-la conforme necessário, sempre que sentisse uma dor considerável de acordo com seu julgamento. Um intervalo de 6 horas deve ser respeitado entre as entradas. Todas as informações a esse respeito devem ser anotadas. Eles também receberam recomendações para evitar o uso de qualquer outro medicamento que não foi fornecido no protocolo do estudo e, caso ocorra, devem reportá-lo aos pesquisadores.

Dor, edema e uso de medicamentos de resgate foram os principais resultados pós-operatórios avaliados. A ocorrência e a intensidade da dor foram medidas através de uma escala visual analógica (EVA) (Donatti et al., 2016) em diferentes tempos pós-operatórios: 1, 6, 12, 24, 48 e 72 horas (T1, T6, T12, T24, T48 e T72, respectivamente). Essa escala consiste em uma linha geralmente de 100 mm de comprimento, com descritores em cada extremidade sendo a extremidade esquerda “indolor (0)” e a extremidade direita “pior dor imaginável (10)”. Os participantes foram instruídos a marcar sua percepção da dor na escala a cada momento da avaliação em um formulário separado.

O contorno facial foi avaliado no período pré-operatório imediato e a ocorrência e intensidade do edema foram avaliadas através de uma escala visual de edema (ADDE et al., 2011) em diferentes períodos pós-operatórios: 1, 2, 3 e 7 dias (T1, T2, T3 e T7, respectivamente). Essa escala consiste em 4 desenhos faciais correspondentes a edema "nenhum", "leve", "médio" e "muito".

A necessidade, quantidade e época do uso de medicamentos de resgate também foram registradas em formulários específicos.

Análise estatística

As análises descritivas foram realizadas pela primeira vez para caracterização dos grupos de estudo e valores médios, frequências absolutas e relativas, quando apropriado. Para variáveis quantitativas, os grupos foram comparados através da ANOVA com teste post hoc de Tukey para comparações pareadas. Pressupostos de normalidade e homocedasticidade foram testados graficamente.

Inicialmente, as diferenças entre o medicamento teste e o placebo para o mesmo indivíduo em cada grupo e para cada tempo de avaliação foram calculadas

seguindo o desenho da amostra emparelhada / medidas repetidas (boca - dividida). Essas diferenças foram usadas como variáveis de resposta para cada resultado do estudo (dor, edema e medicação de resgate). Para testar essas diferenças (comparações intragrupo entre medicamento testado e placebo ao longo do tempo; e comparações intergrupos entre medicamentos testados em diferentes momentos do exame), um modelo separado de Equação de Estimativa Generalizada foi ajustado para cada variável de resultado e o medicamento testado e o exame tempo, juntamente com a interação entre essas duas variáveis, foram utilizados como preditores. Para cada variável medida ao longo do tempo, foi utilizada uma estrutura de correlação de simetria composta. Após o ajuste dos modelos, os principais efeitos dos preditores e interações foram testados. Comparações pareadas foram realizadas pelo teste de Tukey.

Além disso, as curvas de sobrevida e o tempo médio de sobrevida para medicação de resgate foram calculados para cada medicamento de teste e placebo dentro de cada grupo. As curvas de sobrevivência foram traçadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas foram determinadas pelo teste de Mantel-Cox.

Uma análise post hoc de poder do estudo para o tamanho do efeito observado (diferenças entre os grupos), com base em simulações de computador (Green & MacLeod, 2016) foi avaliada considerando o escore de dor como o desfecho primário. O poder do estudo foi calculado para duas fontes de variação: 1) diferenças entre o placebo e o medicamento em teste dentro de cada grupo - primeiro considerando todos os 5 grupos e depois removendo-os um a um, o poder estimado atingiu valores de 85,3% a 100,0%; 2) diferenças entre os grupos - considerando cada medicamento

teste e cada tempo de avaliação, o poder estimado atingiu valores superiores a 90,0%.

Todas as análises foram realizadas com software estatístico (R Software versão 3.6.1 - R Core Team, 2019, Vienna, Austria - www.R-project.org/.) Os resultados foram determinados como significativos se ($p < 0,05$).

Resultados

O presente estudo avaliou 100 indivíduos [40 homens e 60 mulheres; idade média de $22,4 \pm 2,9$ anos (17 - 30)] submetidos a 200 intervenções de remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores. O tempo total de cirurgia foi de $18,8 \pm 4,8$ (7 - 30) minutos e o número total de tubetes anestésicos usados durante os procedimentos foi de $2,3 \pm 0,46$ (1,5 - 4) unidades.

A Tabela 1 apresenta as características dos grupos de estudo em relação à idade, sexo e variáveis operatórias de interesse. Não foram observadas diferenças significativas em relação à idade, sexo, tempo de cirurgia, número de tubetes anestésicos usados e odontosseção. Os escores de dor avaliados por meio da escala EVA em diferentes momentos de exame são apresentados na Tabela 2.

As comparações intragrupo das diferenças médias entre o medicamento de teste e o placebo demonstraram que o ibuprofeno apresentou melhores resultados com resultados mais elevados efeitos preemptivos no controle da dor ao longo do tempo, com diferenças médias significativamente diferentes de zero, em todos os momentos de exame, exceto no T48. Além disso, a nimesulida apresentou valores significativos em T6, T12 e T24.

Comparações intergrupos mostraram que apenas o ibuprofeno e a dexametasona apresentaram efeitos maiores e semelhantes no pós-operatório

imediate (T1), quando comparados aos demais. Além disso, ibuprofeno, cetoprofeno, nimesulida e dexametasona apresentaram efeitos semelhantes no controle da dor em T6 e T12, sendo que ibuprofeno e nimesulida apresentaram efeitos maiores e semelhantes em T12. É interessante notar que todos os medicamentos de teste não mostraram diferenças significativas em T24 e T48, mas ibuprofeno e dexametasona mostraram resultados superiores e semelhantes em T72.

Pode-se notar que o ibuprofeno mostrou melhores resultados com o maior efeito preventivo geral no controle da dor ao longo do tempo. O ibuprofeno apresentou efeitos gerais semelhantes quando comparado à nimesulida ($p = 0,557$), mas efeitos gerais maiores quando comparado à dexametasona ($p = 0,009$).

Os escores de edema avaliados por meio da escala de edema visual dos grupos de estudo em diferentes momentos de exame são apresentados na Tabela 3. As comparações intragrupo das diferenças médias entre o medicamento teste e o placebo demonstraram que o cetoprofeno apresentou maior controle preventivo do edema ao longo do tempo, com diferenças médias significativamente diferentes de zero em todos os momentos de exame. Além disso, todos os medicamentos apresentaram valores significativos em T1 e T2. As comparações entre os grupos mostraram que todos os medicamentos em teste, exceto o paracetamol, mostraram efeitos semelhantes no controle do edema em T1 e T2. É interessante notar que todos os medicamentos de teste não mostraram diferenças significativas em T3 e T7.

Pode-se notar que o paracetamol apresentou efeitos preemptivos significativamente menores no controle do edema ao longo do tempo, quando comparado aos outros medicamentos em teste. Não foram observadas diferenças entre ibuprofeno, cetoprofeno, nimesulida e dexametasona.

O tempo médio para a primeira ingestão da medicação de resgate do placebo foi significativamente menor quando comparada aos medicamentos em teste: paracetamol (tempo mediano 5,5 horas; $p = 0,03$), ibuprofeno (tempo médio de 16,5 horas; $p < 0,001$), cetoprofeno (tempo médio de 8,0 horas; $p = 0,04$), nimesulida (tempo médio de 28,5 horas; $p < 0,001$) e dexametasona (tempo médio de 17,0 horas; $p = 0,002$).

A quantidade de medicação de resgate dos grupos de estudo é apresentada na Tabela 4. Diferenças menores foram observadas no grupo dexametasona, ou seja, a dexametasona e o placebo exigiram uma quantidade semelhante de medicação de resgate em relação aos outros medicamentos em teste. Além disso, resultados de resultados melhores e semelhantes foram observados nos grupos de ibuprofeno e nimesulida (ibuprofeno x nimesulida $p = 0,999$). É importante ressaltar que diferenças maiores foram observadas entre ibuprofeno e dexametasona ($p < 0,001$) e nimesulida e dexametasona ($p < 0,001$).

Discussão

O presente estudo demonstrou um efeito preemptivo geral mais alto e semelhante do ibuprofeno e nimesulida no controle da dor no pós-operatório, e um efeito preemptivo geral mais alto e semelhante do ibuprofeno, cetoprofeno, nimesulida e dexametasona no controle do edema pós-operatório. Além disso, o número de medicamentos de resgate foi menor quando o ibuprofeno e o nimesulídeo foram utilizados como agente preemptivo. Portanto, no processo de tomada de decisão para analgesia preemptiva na remoção cirúrgica de terceiros molares de

menor impacto, o ibuprofeno e a nimesulida devem ser considerados caso a caso como os medicamentos de escolha.

O ibuprofeno e a nimesulida são anti-inflamatórios não esteroides que possuem um mecanismo não seletivo de inibição da enzima ciclooxigenase, bloqueando a formação de prostaglandinas (do ácido araquidônico) importantes na dor e nas vias inflamatórias (KIM et al., 2020; VARRASSI et al., 2020).

Vale ressaltar que, em relação à seletividade para isoformas de COX, o ibuprofeno e a nimesulida atuam tanto na COX-1 quanto na COX-2 (CETIRA FILHO et al., 2020). Foi levantada a hipótese de que existe uma relação potencial entre a eficácia da analgesia preemptiva na cirurgia de terceiros molares e a potência do medicamento usado para inibir a COX-2 (COSTA et al., 2015).

Todos os AINEs atualmente disponíveis têm três efeitos terapêuticos representativos comuns, a saber, um efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético; mas também tem três efeitos adversos representativos comuns, especificamente dano gástrico, dano renal e função antiplaquetária (KIM et al., 2020). Entre os AINEs, o ibuprofeno é considerado o mais seguro e permanece um dos pilares do arsenal analgésico com um perfil de segurança favorável (VARRASSI et al., 2020). Além disso, como destacado anteriormente (CETIRA FILHO et al., 2020; ONG et al., 2007), os AINEs de meia-vida mais curtos, como o ibuprofeno, são preferíveis porque resultarão em um rápido início de analgesia, bem como em um efeito de pico mais alto e ação prolongada no período pós-operatório. O ibuprofeno foi associado a um risco modestamente aumentado de hepatotoxicidade, enquanto a nimesulida foi associada ao risco mais alto (DONATI et al., 2016). Também é importante observar que a nimesulida foi retirada de alguns mercados ou nunca foi comercializada em alguns países devido à sua hepatotoxicidade. Embora algumas restrições quanto às

indicações, dosagens máximas do medicamento e duração da terapia tenham sido estabelecidas por algumas agências reguladoras nacionais, o perfil de risco-benefício do medicamento foi considerado favorável e positivo (DONATI et al., 2016).

Diferentes estudos avaliaram os efeitos da analgesia preemptiva com ibuprofeno em diferentes procedimentos cirúrgicos (GOZELER et al., 2018; URIBE et al., 2018) e diferentes procedimentos odontológicos (KHAROUBA et al., 2019; SHIRVANI et al., 2017), mostrando resultados clínicos preemptivos eficazes. Além disso, ao avaliar o ibuprofeno como um agente preemptivo na remoção cirúrgica de terceiros molares, os estudos usaram diferentes vias de administração ou combinações diferentes de medicamentos em comparação com outros medicamentos (ALBUQUERQUE et al., 2017; GULNAHAR et al., 2018). Estudos avaliando analgesia preemptiva com nimesulida estão disponíveis, mas são mais escassos (AVELAR et al., 2012; da COSTA ARAÚJO et al., 2012), também com desenhos diferentes.

Diferenças entre os estudos podem dificultar comparações com o presente estudo. O número de grupos de estudo e o tamanho da amostra, a presença ou ausência de um grupo placebo, o desenho de estudo boca - dividida ou estudo paralelo, a concentração de medicamentos e a comparação com um ou mais medicamentos em teste são características importantes do estudo a serem observadas. A existência de diferenças metodológicas entre os ensaios clínicos dificulta a análise comparativa adequada (CETIRA FILHO et al., 2020). No entanto, é importante notar que esses estudos mostraram efeitos preemptivos significativos do ibuprofeno e da nimesulida, de acordo com nossos achados. Demirbas et al. (2019) demonstraram que o uso preemptivo de ibuprofeno intravenoso resultou em menos dor e uma diminuição na necessidade de medicação de resgate. O ibuprofeno

intravenoso isolado ou em combinação com o dexcetoprofeno foi determinado como sendo mais eficaz na limitação do edema pós-operatório quando comparado ao placebo (GULNAHAR et al., 2018). Avelar et al. (2012) mostraram que a administração preemptiva de nimesulida foi eficaz na redução da dor e edema pós-operatório e também exigiu menor mediação de resgate, quando comparado ao meloxicam. Nimesulida e tramadol demonstram efeitos analgésicos preemptivos semelhantes quando usados em cirurgias de terceiros molares inferiores (da COSTA ARAÚJO et al., 2012).

O presente estudo também está de acordo com Aznar-Arasa et al. (2012) que mostraram efeito preemptivo positivo significativo do ibuprofeno, com redução da dor pós-operatória e da quantidade de medicamentos de resgate, assim como Albuquerque et al. (2017) que demonstraram que a analgesia preemptiva com ibuprofeno ou etoricoxib mostrou reduções significativas na dor e no edema. No entanto, Al-Sukhun et al. (2012) indicaram efeito analgésico superior do celecoxib no controle da dor no pós-operatório, quando comparado ao ibuprofeno. A analgesia preemptiva com ibuprofeno também foi considerada insuficiente para produzir resultados clínicos significativos quando comparada ao placebo, enquanto sua associação com dexametasona proporciona melhor controle da dor no pós-operatório e menor consumo de medicamentos de resgate (BAUER et al., 2013).

Tem sido defendido que a dexametasona é a droga de escolha para analgesia preemptiva na remoção cirúrgica de terceiros molares (LIMA et al., 2018), uma vez que diferentes ensaios clínicos confirmaram sua eficácia na redução da dor e do edema. Também foi declarado que, como um potente agente anti-inflamatório, apresenta uma efetiva redução da dor e edema, diferenciada das vias de administração, dosagem e tempo (SHOOHANIZAD et al., 2020). A administração

preemptiva de dexametasona mostrou menor intensidade de dor no pós-operatório quando comparado ao diclofenaco sódico, mas sem diferenças na medicação de resgate (SIMONE et al., 2013). A dexametasona também foi eficaz no controle da dor e do edema em 48 horas melhor que o diclofenaco sódico associado à codeína, mas também não foram observadas diferenças em relação à medicação de resgate (LIMA et al., 2018). No entanto, efeitos preemptivos semelhantes no controle da dor e edema foram observados quando a dexametasona e o etoricoxibe foram comparados (SOLTO - MAIOR et al., 2011). Os achados do presente estudo demonstraram que a dexametasona teve menor efeito preemptivo no controle da dor no pós-operatório, mas resultados semelhantes no controle do edema, quando comparado ao ibuprofeno e nimesulida. Também mostrou efeitos menos preemptivos na necessidade de medicação de resgate com maior quantidade de medicação de resgate quando comparado aos outros medicamentos de teste.

Uma reanálise recente demonstrou que a dexametasona e os AINEs têm bons efeitos terapêuticos no tratamento de complicações inflamatórias após a cirurgia de terceiros molares (ISIORDIA - ESPINOZA et al., 2019). Uma revisão sistemática e metanálise de Falci et al. (2017) revelaram que não há evidências suficientes por meio de metanálise para concluir que a dexametasona é melhor do que outros AINEs como agente preemptivo. Os autores avaliaram 7 ensaios clínicos de boca - dividida, selecionados de um total de 2650 artigos e apontaram que há uma escassez de estudos comparando a eficácia preemptiva da dexametasona e outros tipos de agentes anti-inflamatórios. No entanto, foi afirmado que, apesar do alto nível de heterogeneidade e fraquezas da metodologia entre os estudos, a dexametasona pode ser indicada como um agente preemptivo eficaz no controle da dor e do edema. Isso se baseia em seu mecanismo de ação que afeta o estágio inicial da cascata

inflamatória, a enzima fosfolipase A2 que interrompe a cascata do ácido araquidônico (FALCI et al., 2017; LIMA et al., 2017). A dexametasona também reduz o acúmulo de neutrófilos que, em parte, pode explicar os efeitos potentes dos anti-inflamatórios esteroides. No entanto, seu uso clínico deve ser moderado e racional, já que a terapia pode começar a produzir imunossupressão (CHAUDHARY et al., 2015).

Revisões sistemáticas e metanálises também foram publicadas sobre os efeitos dos AINEs no controle pós-operatório de eventos inflamatórios, mostrando resultados conflitantes. Costa et al. (2015) avaliaram 6 artigos de um total de 704 e relataram que a analgesia preemptiva não mostrou benefício significativo na redução da dor pós-operatória após a remoção de terceiros molares de menor impacto. Os autores também afirmaram que os artigos exibem uma alta heterogeneidade em sua metodologia. Cetira Filho et al. (2020) selecionaram 10 estudos de um total de 2903 artigos e relataram que a analgesia preemptiva com AINEs reduziu os escores médios de dor, especialmente aqueles 1h e 6h após a cirurgia, e reduziu o consumo médio de medicamentos de resgate. Essas descobertas estão de acordo com nossos resultados. Os autores também afirmaram que as evidências para o controle do edema foram pouco descritas e a alta heterogeneidade entre os estudos limitou conclusões detalhadas. Acima de tudo, ambas as revisões (CETIRA FILHO et al., 2020; COSTA et al., 2015) indicaram que são necessários estudos clínicos mais homogêneos e bem projetados.

Aspectos importantes no desenho do presente estudo devem ser apontados. O estudo utilizou um desenho de boca - dividida, no qual cada indivíduo agia como seu próprio controle. Portanto, características individuais importantes podem ser minimizadas, como limiares de dor, ansiedade, hábitos de vida e outros fatores de confusão subjetivos (FALCI et al., 2017). Os grupos de estudo também foram

homogêneos em relação à idade, sexo, duração do tempo cirúrgico, número de tubos anestésicos utilizados e odontosecção. Além disso, todos os procedimentos cirúrgicos seguiram padrões padronizados. Salientou-se que as variáveis idade e operatórias aumentaram o risco de agravar a intensidade da dor pós-operatória após a cirurgia dos terceiros molares inferiores (ALI et al., 2018).

O estudo também usou um desenho controlado por placebo em cada braço do estudo, e as diferenças entre o medicamento de teste e o placebo para o mesmo indivíduo foram usadas como variável de resposta para todas as comparações de cada resultado do estudo (dor, edema e medicação de resgate). O uso de placebo em ensaios clínicos ainda é debatido de uma maneira que a superioridade ao placebo é apenas clinicamente significativa em pacientes que não podem se beneficiar de outros medicamentos (WHO, 2003). No entanto, essa estratégia pode "separar" o efeito do medicamento ativo do efeito placebo (CHAVARRIA et al., 2017). Permitiu a avaliação dos efeitos adicionais do medicamento em teste sobre o placebo e a comparação desses efeitos adicionais entre os medicamentos em teste. Separar um efeito de medicamento de um efeito placebo está sempre no centro de um projeto de ensaio clínico. Esta é uma robustez do presente estudo, que comparou 5 medicamentos diferentes em um design boca - dividida controlado por placebo. Embora evidências de analgesia preemptiva na remoção cirúrgica de terceiros molares sugiram eficácia no controle da dor, edema e necessidade de medicação de resgate, ainda é um tópico controverso. Existe uma infinidade de protocolos e não existe um padronizado (CETIRA FILHO et al., 2020; COSTA et al., 2015; Falci et al., 2017). Nesse sentido, o presente estudo fornece informações adicionais e úteis para suporte à decisão clínica em analgesia preemptiva na remoção cirúrgica de terceiros molares.

Conclusão

A eficácia da administração preemptiva de ibuprofeno ou nimesulida mostrou melhores resultados globais no controle da dor no pós-operatório, bem como na necessidade de consumo de medicamentos de resgate. Também foram observados os efeitos preemptivos gerais do ibuprofeno, cetoprofeno, nimesulida e dexametasona no controle do edema pós-operatório. Portanto, com base em seu perfil farmacológico e de segurança, no processo de tomada de decisão para analgesia preemptiva na remoção cirúrgica de terceiros molares de menor impacto, o ibuprofeno e a nimesulida devem ser considerados caso a caso como os medicamentos de escolha.

Financiamento e conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses. Os autores gostariam de agradecer a todos os participantes por seu tempo e envolvimento no estudo. Este estudo foi financiado por doações do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - Brasil), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Brasil) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG - Brasil).

Aprovação ética

Todos os procedimentos realizados no presente estudo estavam de acordo com os padrões éticos dos comitês de pesquisa institucionais e nacionais, aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais - COEP / UFMG (protocolo nº CAAE83534618.5.0000.5149) e com a declaração de Helsinque

de 1964 e suas alterações posteriores. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo.

Referências

1. Adde CA, Soares MS, Romano MM, Carnaval TG, Sampaio RM, Aldarvis FP, Federico LR (2012) Clinical and surgical evaluation of the indication of postoperative antibiotic prescription in third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114(5 Suppl):S26–31. doi.org/ 10.1016/j.tripleo.2011.08.018.
2. Albuquerque AFM, Fonteles CSR, do Val DR, Chaves HV, Bezerra MM, Pereira KMA, de Barros Silva PG, de Lima BB, Soares ECS, Ribeiro TR, Costa FWG (2017) Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF- α and IL-1 β in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 46:1615–1625. doi.org/10.1016/j.ijom.2017.05.007.
3. Ali HT, Mosleh MI, Shawky M (2018) Variables predictive of the intensity of postoperative pain following mandibular third molar surgery: a prospective study. *Minerva Stomatol* 67:111–116. doi.org/10.23736/S0026-4970.18.04125-0.
4. Al-Sukhun J, Al-Sukhun S, Penttilä H, Ashammakhi N, Al-Sukhun R (2012) Preemptive analgesic effect of low doses of celecoxib is superior to low doses of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Craniofac Surg* 23:526-529. doi.org/10.1097/SCS.0b013e31824cd4fb.
5. Au AH, Choi SW, Cheung CW, Leung YY (2015) The efficacy and clinical safety of various analgesic combinations for post-operative pain after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8;10(6):e0127611. doi.org/ 10.1371/journal.pone.0127611.

6. Avelar RL, Primo BT, Vogt BF, De Oliveira E Silva ED, Antunes AA, Magalhaes MT, Rocha A (2012) Effect of partially selective cyclooxygenase-2 inhibitor in the removal of third molars. *J Craniofac Surg* 23:e108–12. doi.org/10.1097/SCS.0b013e318231e1d5.
7. Aznar-Arasa L, Harutunian K, Figueiredo R, Valmaseda-Catellón E, Gay-Escoda C (2012) Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal: a randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41:1005–1009. doi.org/ 10.1016/j.ijom.2011.12.028.
8. Bauer HC, Duarte FL, Horliana AC, Tortamano IP, Perez FE, Simone JL, Jorge WA (2013) 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* 17:165–71. doi.org/10.1007/s10006-012-0360-7.
9. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ (2007) Complications of third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 19:117–128.
10. Cetira Filho EL, Carvalho FSR, de Barros Silva PG, Barbosa DAF, Alves Pereira KM, Ribeiro TR, Costa FWG (2020) Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: a systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Craniomaxillofac Surg* 48:293–307. doi.org/10.1016/j.jcms.2020.01.016.
11. Chaudhary PD, Rastogi S, Gupta P, Niranjnaprasad Indra B, Thomas R, Choudhury R (2015) Pre-emptive effect of dexamethasone injection and consumption on post-operative swelling, pain, and trismus after third molar surgery. A prospective, double blind and randomized study. *J Oral Biol Craniofac Res* 5:21–27. doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.02.001.

12. Chavarria V, Vian J, Pereira C, Data-Franco J, Fernandes BS, Berk M, Dodd S (2017) The placebo and nocebo phenomena: their clinical management and impact on treatment outcomes. *Clin Ther* 39:477–486. doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.031.
13. Cho H, Lynham AJ, Hsu E (2017) Postoperative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: review of the current evidence. *Aust Dent J* 62:412–419. doi.org/10.1111/adj.12526.
14. Costa FWG, Esses DFS, de Barros Silva PG, et al. Does the preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce postoperative pain in surgical removal of third molars? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesthesia progress*, v. 62, n. 2, p. 57-63, 2015.
15. Crile GW (1913) The kinetic theory for shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *Lancet* 182;(4688):7–13.
16. da Costa Araújo FA, de Santana Santos T, de Moraes HH, Laureano Filho JR, de Oliveira E Silva ED, Vasconcellos RJ (2012) Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 40:e346–349. doi.org/10.1016/j.jcms.2012.01.018.
17. Demirbas AE, Karakaya M, Bilge S, Canpolat DG, Kütük N, Alkan A (2019) Does single-dose preemptive intravenous ibuprofen reduce postoperative pain after third molar surgery? A prospective, randomized, double-blind clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 77:1990–1997. doi.org/10.1016/j.joms.2019.04.019.
18. Donati M, Conforti A, Lenti MC. et al. Risk of Acute and Serious Liver Injury Associated to Nimesulide and Other NSAIDs: Data From Drug-Induced Liver Injury Case-Control Study in Italy. *Br J Clin Pharmacol* 82:238-248, 2016. doi.org/ 10.1111/bcp.12938.

19. Duarte-Rodrigues L, Miranda EFP, Souza TO, de Paiva HN, Falci SGM, Galvão EL (2018) Third molar removal and its impact on quality of life: systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res* 27:2477–2489. doi.org/10.1007/s11136-018-1889-1.
20. Falci SGM, Lima TC, Martins CC, Santos CRR, Pinheiro MLP (2017) Preemptive effect of dexamethasone in third-molar surgery: a meta-analysis. *Anesth Prog* 64:136–143. doi.org/10.2344/anpr-64-05-08.
21. Favarini VT, Lima CAA, da Silva RA, Sato FRL (2018) Is dipyron effective as a preemptive analgesic in third molar surgery? A pilot study. *Oral Maxillofac Surg* 22:71–75. doi.org/ 10.1007/s10006-018-0669-y.
22. Gozeler MS, Sakat MS, Kilic K, Ozmen O, Can A, Ince I (2018) Does a single-dose preemptive intravenous ibuprofen have an effect on postoperative pain relief after septorhinoplasty? *Am J Otolaryngol* 39:726–730. doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.07.023.
23. Green P, Macleod CJ. SIMR: An R package for power analysis of generalized linear mixed models by simulation. *Methods Ecol Evol* 7:493–498, 2016. doi.org/10.1111/2041-210X.12504.
24. Gülnahar Y, Kupeli I (2018) Effect of preemptive intravenous ibuprofen on postoperative edema and trismus in third molar tooth extraction: a randomized controlled study. *J Dent Anesth Pain Med* 18:161–167. doi.org/10.17245/jdapm.2018.18.3.161.
25. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R (2016) How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain* 13:67–75. doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.06.012.
26. Isiordia-Espinoza MA, Bologna-Molina RE, Hernández-Miramontes YA, Zapata-Morales JR, Alonso-Castro AJ, Martínez-Morales F, Sánchez-Enriquez S, Serafín-

- Higuera NA , Pérez-Cortez G, Franco-de la Torre L (2019) Pharmacological control of complications following to third molar removal: evidence based on a meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)* 69:5–11. doi.org/10.1055/a-0637-8948.
27. Katz J, Clarke H, Seltzer Z (2011) Review article: Preemptive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg* 113:1242–1253. doi.org/ 10.1213/ANE.0b013e31822c9a59.
28. Kharouba J, Ratson T, Somri M, Blumer S (2019) Preemptive analgesia by paracetamol, ibuprofen or placebo in pediatric dental care: a randomized controlled study. *J Clin Pediatr Dent* 43:51–55. doi.org/10.17796/1053-4625-43.1.10.
29. Kim KH, Seo HJ, Abdi S, Huh B (2020) All about pain pharmacology: what pain physicians should know. *Korean J Pain* 33:108–120. doi.org/10.3344/kjp.2020.33.2.108.
30. Lima CAA, Favarini VT, Torres AM, da Silva RA, Sato FRL (2017) Oral dexamethasone decreases postoperative pain, swelling, and trismus more than diclofenac following third molar removal: a randomized controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg* 21:321–326. doi.org/10.1007/s10006-017-0635-0.
31. Lima TC, Bagordakis E, Falci SGM, dos Santos CRR, Pinheiro MLP (2018) Pre-Emptive effect of dexamethasone and diclofenac sodium associated with codeine on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth, randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 76:60–66. doi.org/10.1016/j.joms.2017.06.012.
32. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS (2019) A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 74:373–379. doi.org/10.1111/anae.14569.

33. Mutlu V, Ince I (2019) Preemptive intravenous ibuprofen application reduces pain and opioid consumption following thyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 40:70–73. doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.008.
34. Ong CK, Lirk P, Tan CH, Seymour RA (2007) An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 5:19–34.
35. Pell GJ & Gregory GT (1933) Impacted mandibular third molars: classification and modified technique for removal. *Dent Dig* 39:330–338.
36. Penprase B, Brunetto E, Dahmani E, Forthoffer JJ, Kapoor S (2015) The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature. *AORN J* 101:94–105.e8. doi/org/ 10.1016/j.aorn.2014.01.030.
37. Pereira GM, Cota LO, Lima RP, Costa FO (2020) Effect of preemptive analgesia with ibuprofen in the control of postoperative pain in dental implant surgeries: a randomized, triple-blind controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent* 1;12(1):e71-e78. doi.org/10.4317/medoral.56171.
38. Shirvani A, Shamszadeh S, Eghbal MJ, Marvasti LA, Asgary S (2017) Effect of preoperative oral analgesics on pulpal anesthesia in patients with irreversible pulpitis-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 21:43–52. doi.org/10.1007/s00784-016-1974-1.
39. Shoohanizad E, Parvin M (2020) Comparison of the effects of dexamethasone administration on postoperative sequelae before and after "third molar" extraction surgeries. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 20:356–364. doi.org/10.2174/1871530319666190722120405.
40. Shoshani-Dror D, Shilo D, Ginini JG, Emodi O, Rachmiel A (2018) Controversy regarding the need for prophylactic removal of impacted third molars: an overview. *Quintessence Int* 49:653–662. doi.org/10.3290/j.qi.a40784.

41. Simone JL, Jorge WA, Horliana AC, Canaval TG, Tortamano IP (2013) Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res* 27:266–271. doi.org/ 10.1590/S1806-83242013005000012.
42. Sittl R, Irnich D, Lang PM (2013) Update on preemptive analgesia: options and limits of preoperative pain therapy. *Anaesthesist* 62:789–796. doi.org/10.1007/s00101-013-2225-3.
43. Sotto-Maior BS, Senna PM, de Souza Picorelli Assis NM (2011) Corticosteroids or cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery. *J Craniofac Surg* 22:758–762. doi.org/10.1097/SCS.0b013e318207f3fe.
44. Uribe AA, Arbona FL, Flanigan DC, Kaeding CC, Palettas M, Bergese SD (2018) Comparing the efficacy of IV ibuprofen and ketorolac in the management of postoperative pain following arthroscopic knee surgery. A randomized double-blind active comparator pilot study. *Front Surg* 3;5:59. doi.org/10.3389/fsurg.2018.00059.
45. Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, Kodumudi V, Kaye AD, Urman RD (2014) Preemptive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth* 29:17–22. doi.org/10.2147/LRA.S62160.
46. Vaghela JH, Shah JH, Patel JH, Purohit BM (2020) Comparison of safety and analgesic efficacy of diclofenac sodium with etodolac after surgical extraction of third molars: a randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *J Dent Anesth Pain Med* 20:19–27. doi.org/10.17245/jdapm.2020.20.1.19.
47. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A (2020) Ibuprofen safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the same? A Narrative Review. *Adv Ther* 37:61–82. doi.org/10.1007/s12325-019-01144-9.

48. World Health Organization. WHO Drug Information Vol 17, No. 4, 2003.

Tabela 1 - Características da amostra estudada em relação às variáveis de interesse.

Grupos de estudo	Variáveis de interesse					
	Sexo		Idade (Anos)	Tempo de duração da cirurgia (min)	Nº de tubetes anestésicos	Odontossecção
	Masculino	Feminino				
Grupo Paracetamol						
Paracetamol	11	9	21,6 ± 2,9 (18 – 30)	18,7 ± 4,8 (11 – 30)	2,3±0,4 (2,0 – 3,0)	7
Placebo				18,2 ± 4,5 (10 – 27)	2,4±0,5 (2,0 – 3,0)	7
Grupo Dexametasona						
Dexametasona	9	11	21,8 ± 2,3 (18 – 26)	18,0±4,8 (10 – 27)	2,2±0,4 (2,0 – 3,0)	7
Placebo				18,9±5,9 (7 – 30)	2,3±0,4 (2,0 – 3,0)	4
Grupo Ibuprofeno						
Ibuprofeno	9	11	22,4 ± 3,2 (17 – 29)	21,1±4,2 (15 – 30)	2,1±0,3 (1,5 – 3,0)	12
Placebo				20,1±4,2 (13 – 30)	2,3±0,6 (2,0 – 4,0)	12
Grupo Cetoprofeno						
Cetoprofeno	6	14	23,6±2,6 (19 – 29)	16,6±4,3 (10 – 26)	2,4±0,4 (2,0 – 3,0)	8
Placebo				16,4±5,6 (8 – 30)	2,3±0,4 (2,0 – 3,0)	6
Grupo Nimesulida						
Nimesulida	5	15	22,9±3,0 (19 – 30)	20,9±5,1 (12 – 28)	2,4±0,6 (1,5 – 4,0)	9
Placebo				19,1±2,6 (15 – 24)	2,2±0,4 (2,0 – 3,0)	9
p	0,300*		0,170**	<0,05***	<0,05***	0,200*

* Teste Qui-quadrado.

** ANOVA unidirecional

*** ANOVA de duas vias, todas as comparações pareadas p <0,05 através do teste de Tukey.

Tabela 2 - Escores de dor dos grupos de estudo em diferentes momentos da avaliação.

Grupos de estudo	Tempos de exame						Escore geral
	T1	T6	T12	T24	T48	T72	
Grupo Paracetamol							
Paracetamol	3,60 ± 2,19 (mediana 4)	3,35 ± 1,95 (mediana 4)	3,35 ± 1,93 (mediana 4)	2,5 ± 1,79 (mediana 3)	2,30 ± 1,72 (mediana 3)	1,60 ± 1,64 (mediana 2)	2,78 ± 1,97 (mediana 3)
Placebo	5,45 ± 1,88 (mediana 6)	4,25 ± 1,25 (mediana 4)	3,35 ± 1,35 (mediana 4)	3,10 ± 1,55 (mediana 4)	2,80 ± 1,44 (mediana 3)	1,60 ± 1,50 (mediana 2)	3,43 ± 1,90 (mediana 4)
Grupo Dexametasona							
Desametasona	1,65 ± 2,18 (mediana 0)	1,85 ± 2,08 (mediana 2)	2,05 ± 2,09 (mediana 2)	1,85 ± 1,57 (mediana 2)	1,25 ± 1,74 (mediana 0)	0,00 ± 0,00 (mediana 0)	1,44 ± 1,87 (mediana 0)
Placebo	3,70 ± 2,47 (mediana 4)	3,80 ± 2,09 (mediana 3.5)	3,80 ± 2,14 (mediana 3.5)	2,50 ± 1,32 (mediana 3)	2,00 ± 1,12 (mediana 2)	0,95 ± 1,28 (mediana 0)	2,79 ± 2,08 (mediana 3)
Grupo Ibuprofeno							
Ibuprofeno	0,20 ± 0,89 (mediana 0)	1,65 ± 2,21 (mediana 0)	2,45 ± 2,46 (mediana 3)	3,05 ± 2,14 (mediana 3.5)	2,35 ± 1,9 (mediana 3)	0,80 ± 1,32 (mediana 0)	1,75 ± 2,11 (mediana 0)
Placebo	4,80 ± 3,50 (mediana 5.5)	5,35 ± 1,87 (mediana 5)	4,50 ± 1,93 (mediana 4)	4,85 ± 1,18 (mediana 4.5)	3,75 ± 1,29 (mediana 4)	2,80 ± 1,36 (mediana 3)	4,34 ± 2,15 (mediana 4)
Grupo Cetoprofeno							
Cetoprofeno	2,55±2,78 (mediana 2)	2,4±1,23 (mediana 3)	2,45±1,36 (mediana 2,5)	2,3±1,03 (mediana 2)	1,5±1,43 (mediana 2)	0,30 ± 0,73 (mediana 0)	1,92 ± 1,73 (mediana 2)
Placebo	4,45±2,56 (mediana 5)	4,05±1,67 (mediana 4)	3,15±1,14 (mediana 3)	2,6±1,5 (mediana 3)	1,75±2,07 (mediana 2)	1,20 ± 1,36 (mediana 1)	2,87 ± 2,10 (mediana 3)
Grupo Nimesulida							
Nimesulida	0,2±0,89 (mediana 0)	0,45±1,15 (mediana 0)	1,3±1,72 (mediana 0)	2,75±2,38 (mediana 2.5)	2,75±2,17 (mediana 3)	1,30 ± 1,66 (mediana 0)	1,46 ± 1,98 (mediana 0)
Placebo	1,55±2,82 (mediana 0)	4±2,79 (mediana 5)	5,25±1,07 (mediana 5)	4,6±0,75 (mediana 5)	3,9±0,72 (mediana 4)	1,65 ± 1,57 (mediana 2)	3,49 ± 2,29 (mediana 4)
Comparações Intergrupos (Valores de p)							
Paracetamol x Dexametasona	0,999	0,678	0,034	1,00	0,986	0,096	0,364
Paracetamol x Ibuprofeno	0,026	0,002	0,022	0,464	0,541	<0,001	<0,001
Paracetamol x Cetoprofeno	1,00	0,816	0,746	0,977	0,996	0,210	0,959
Paracetamol x Nimesulida	0,96	0,004	<0,001	0,335	0,789	0,939	0,002
Dexametasona x Ibuprofeno	0,056	0,258	0,992	0,355	0,804	0,143	0,009
Dexametasona x Cetoprofeno	1,00	0,996	0,357	0,961	0,944	1,00	0,830
Dexamethasone x Nimesulide	0,886	0,336	0,008	0,215	0,958	0,693	0,181
Ibuprofeno x Cetoprofeno	0,039	0,063	0,225	0,218	0,531	0,162	0,001
Ibuprofeno x Nimesulida	0,006	1,00	0,068	1,00	0,996	0,012	0,557
Cetoprofeno x Nimesulida	0,953	0,094	<0,001	0,131	0,734	0,802	0,029

Os valores de p significativos são mostrados em negrito.

Tabela 3 - Escores de edema dos grupos de estudo em diferentes horários da avaliação.

Grupos de estudo	Tempos de exame				Escore Geral
	T1	T2	T3	T7	
Grupo Paracetamol					
Paracetamol	0,63 ± 0,46 (mediana 1)	1,13 ± 0,51 (mediana 1,5)	0,90 ± 0,48 (mediana 1)	0,05 ± 0,22 (mediana 0)	0,68 ± 0,59 (mediana 1)
Placebo	0,95 ± 0,48 (mediana 1)	1,53 ± 0,53 (mediana 1,5)	1,23 ± 0,44 (mediana 1)	0,15 ± 0,33 (mediana 0)	0,96 ± 0,68 (mediana 1)
Grupo Dexametasona					
Dexametasona	0,00 ± 0,00 (mediana 0)	0,60 ± 0,58 (mediana 0,75)	0,33 ± 0,61 (mediana 0)	0,00 ± 0,00 (mediana 0)	0,23 ± 0,48 (mediana 0)
Placebo	0,93 ± 0,80 (mediana 1)	1,73 ± 0,73 (mediana 1,5)	1,20 ± 0,83 (mediana 1)	0,10 ± 0,26 (mediana 0)	0,99 ± 0,90 (mediana 1)
Grupo Ibuprofeno					
Ibuprofeno	0,10 ± 0,31 (mediana 0)	1,00 ± 0,32 (mediana 1)	1,00 ± 0,46 (mediana 1)	0,10 ± 0,31 (mediana 0)	0,55 ± 0,57 (mediana 1)
Placebo	1,25 ± 0,64 (mediana 1)	1,95 ± 0,39 (mediana 2)	1,25 ± 0,64 (mediana 1)	0,20 ± 0,41 (mediana 0)	1,16 ± 0,82 (mediana 1)
Grupo Cetoprofeno					
Cetoprofeno	0,25 ± 0,44 (mediana 0)	1,25 ± 0,44 (mediana 1)	0,75 ± 0,80 (mediana 1)	0,00 ± 0,00 (mediana 0)	0,56 ± 0,70 (mediana 0)
Placebo	1,33 ± 0,83 (mediana 1)	2,35 ± 0,59 (mediana 2,25)	1,50 ± 1,00 (mediana 1)	0,40 ± 0,60 (mediana 0)	1,39 ± 1,03 (mediana 1)
Grupo Nimesulida					
Nimesulida	0,25 ± 0,44 (mediana 0)	1,15 ± 0,37 (mediana 1)	0,55 ± 0,51 (mediana 1)	0,05 ± 0,22 (mediana 0)	0,50 ± 0,57 (mediana 0)
Placebo	1,00 ± 0,32 (mediana 1)	2,15 ± 0,49 (mediana 2)	1,35 ± 0,59 (mediana 1)	0,30 ± 0,47 (mediana 0)	1,20 ± 0,82 (mediana 1)
Intergroup comparisons (p-values)					
Paracetamol x Dexametasona	0,021	0,01	0,181	1,00	0,004
Paracetamol x Ibuprofeno	<0,001	0,002	0,991	1,00	<0,001
Paracetamol x Cetoprofeno	0,018	<0,001	0,261	0,216	0,002
Paracetamol x Nimesulida	0,044	<0,001	0,053	0,791	<0,001
Dexametasona x Ibuprofeno	0,879	0,94	0,147	1,00	0,814
Dexametasona x Cetoprofeno	0,985	1,00	0,994	0,216	0,994
Dexametasona x Nimesulida	0,922	0,977	0,999	0,791	0,994
Ibuprofeno x Cetoprofeno	0,999	0,918	0,216	0,244	0,551
Ibuprofeno x Nimesulida	0,275	0,996	0,058	0,811	0,841
Cetoprofeno x Nimesulida	0,705	0,969	1,00	0,916	0,903

Os valores de p significativos são mostrados em negrito.

Tabela 4 - Quantidade de medicamentos de resgate dos grupos de estudo.

Grupos de estudo	Medicação de resgate		
	Média±Desvio Padrão	Mediana	Min-Max
Grupo Paracetamol			
Paracetamol	3,60 ± 3,05	3,5	0 – 10
Placebo	5,25 ± 3,48	6	0 – 12
Grupo Dexametasona			
Dexametasona	1,35 ± 1,84	0,5	0 – 6
Placebo	4,30 ± 2,60	4	0 – 9
Grupo Ibuprofeno			
Ibuprofeno	3,45 ± 2,48	3	0 – 8
Placebo	9,20 ± 3,14	10	0 – 13
Grupo Cetoprofeno			
Cetoprofeno	4,05 ± 2,80	3,5	0 – 10
Placebo	5,45 ± 3,55	5	0 – 12
Grupo Nimesulida			
Nimesulida	3,10 ± 3,42	2	0 – 10
Placebo	10,00 ± 2,27	10	6 – 13
Intergroup comparisons (p-values)			
Paracetamol x Dexametasona			0,281
Paracetamol x Ibuprofeno			0,134
Paracetamol x Cetoprofeno			0,994
Paracetamol x Nimesulida			0,069
Dexametasona x Ibuprofeno			<0,001
Dexametasona x Cetoprofeno			0,125
Dexametasona x Nimesulida			<0,001
Ibuprofeno x Cetoprofeno			0,296
Ibuprofeno x Nimesulida			0,999
Cetoprofeno x Nimesulida			0,175

Os valores de p significativos são mostrados em negrito.

Figura 1- Fluxograma

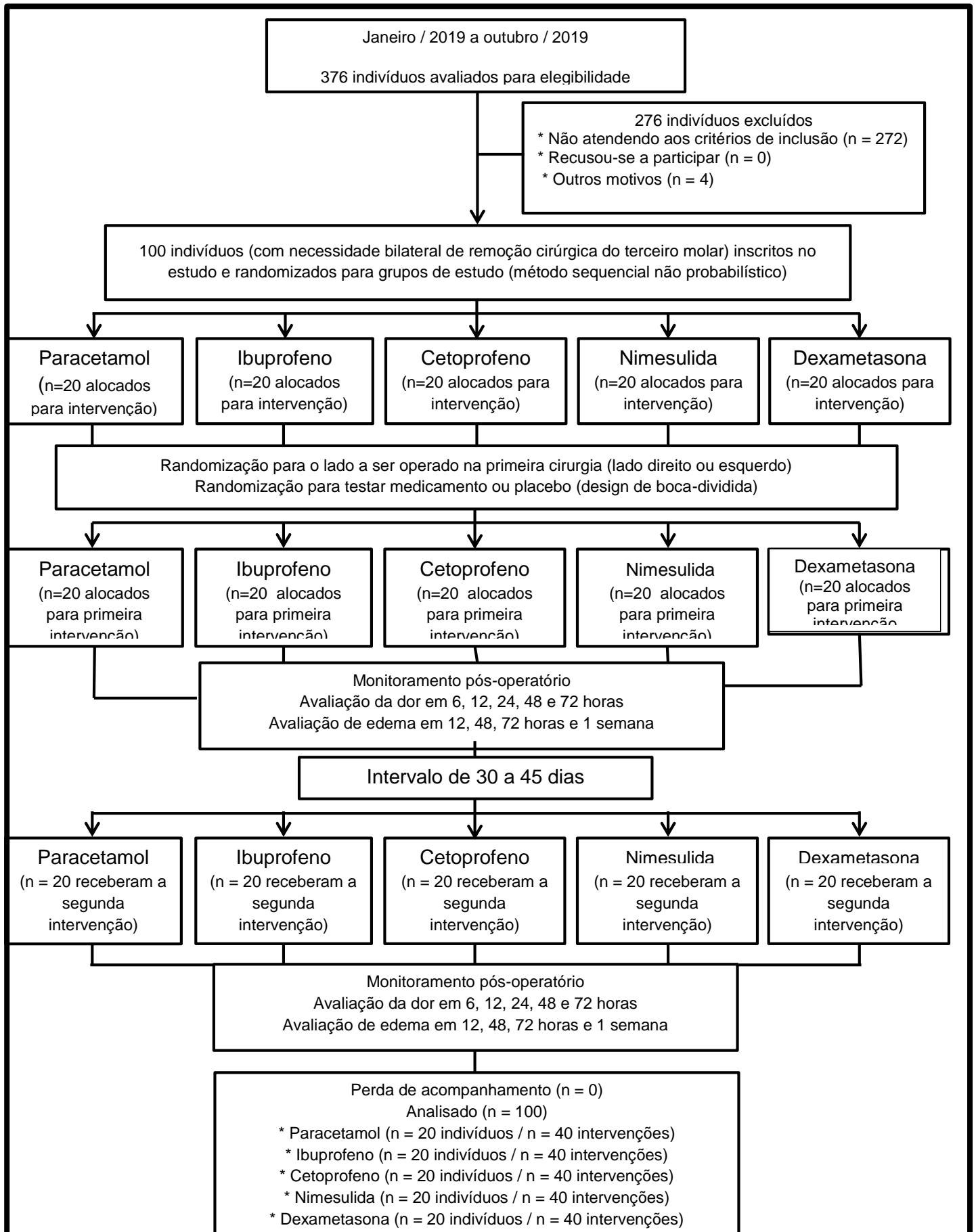
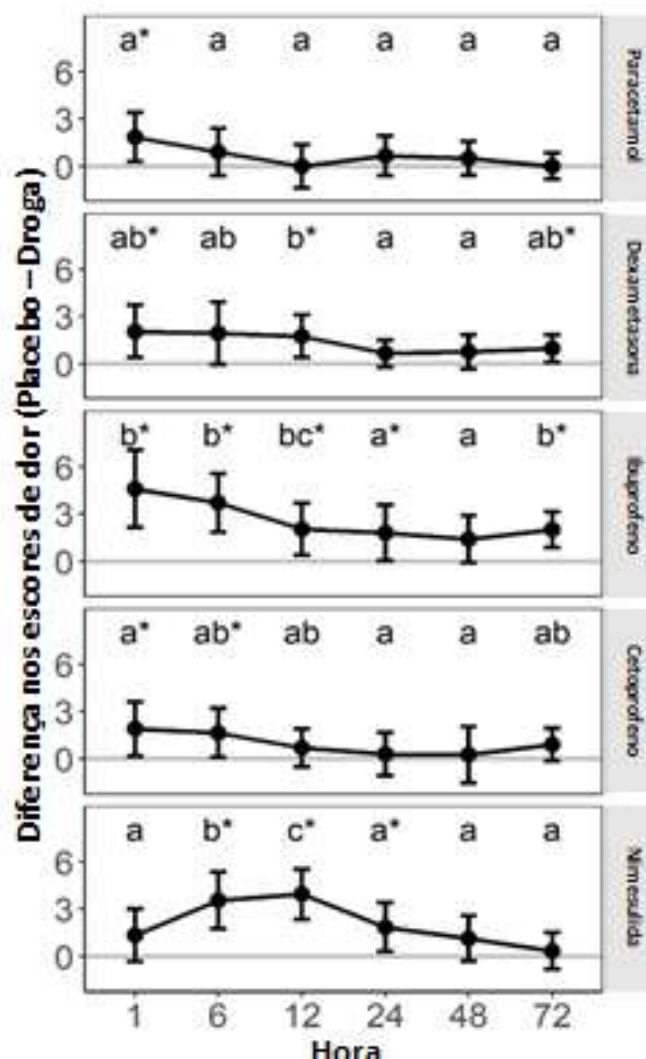


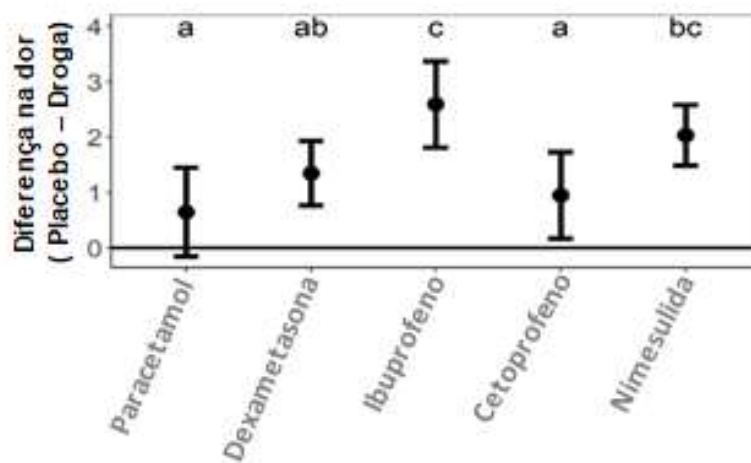
Figura 2 - Dinâmica temporal das variações dos escores de dor. Cada gráfico de pontos representa as diferenças médias e seus respectivos IC 95% entre o medicamento de teste e o placebo.

Figura 2A - Comparações intragrupo entre o medicamento de teste e o placebo ao longo do tempo para cada grupo de estudo (horizontalmente).



Legenda: Os valores seguidos por (*) dentro de cada grupo são significativamente diferentes de zero (modelos de Equação de Estimativa Generalizada seguidos de comparações de pares por meio do teste de Tukey; $p < 0,05$). Comparações intergrupos de drogas de teste entre grupos em cada momento de avaliação (verticalmente): os valores seguidos por letras distintas são significativamente diferentes (modelos de Equação de Estimativa Generalizada seguidos de comparações pareadas por meio do teste de Tukey; $p < 0,05$).

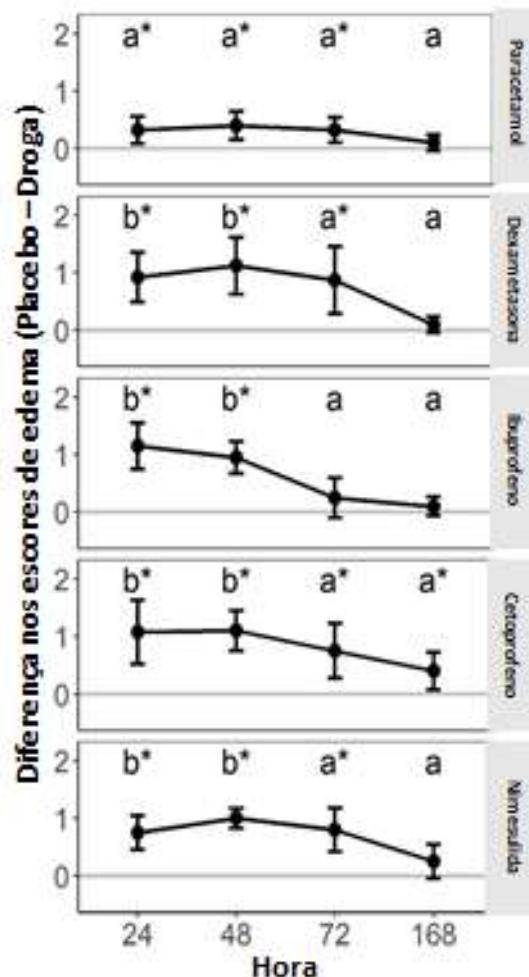
Figura 2B - Comparações intergrupos do efeito médio geral dos escores de dor.



Legenda: Os valores seguidos por letras distintas são significativamente diferentes (modelos de Equação de Estimação Generalizada seguidos de comparações pareadas por meio do teste de Tukey; $p < 0,05$).

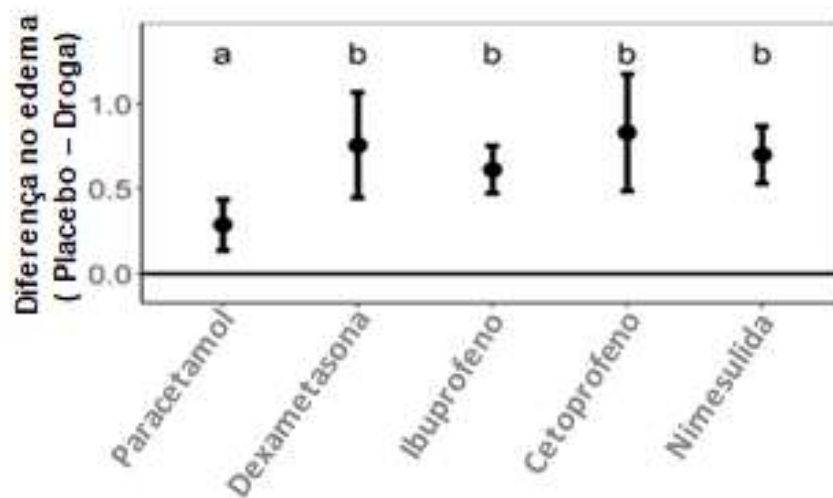
Figura 3 - Dinâmica temporal das variações dos escores do edema. Cada gráfico de pontos representa as diferenças médias e seus respectivos IC 95% entre o medicamento de teste e o placebo.

Figura 3A - Comparações intragrupo entre o medicamento de teste e o placebo ao longo do tempo para cada grupo de estudo (horizontalmente).



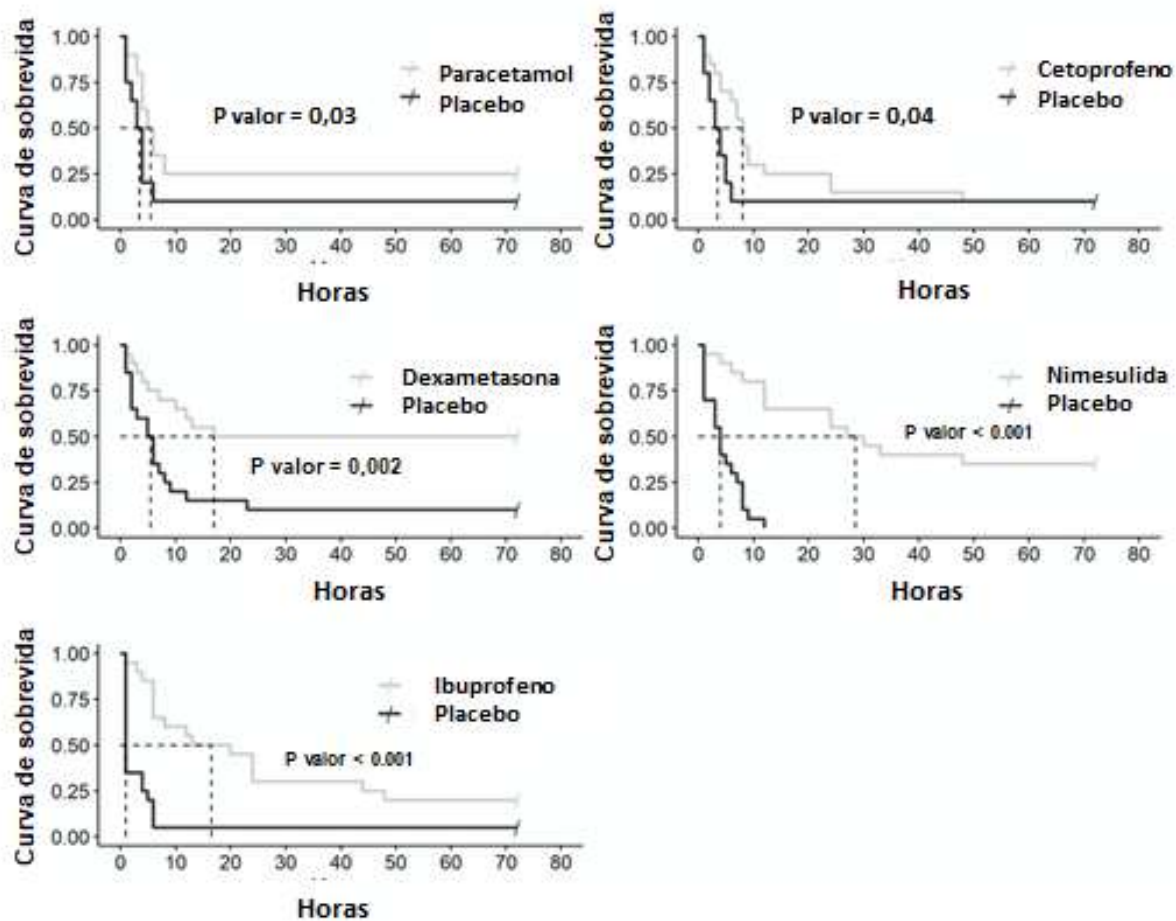
Legenda: Os valores seguidos por (*) dentro de cada grupo são significativamente diferentes de zero (modelos de Equação de Estimativa Generalizada seguidos de comparações de pares por meio do teste de Tukey; $p < 0,05$). Comparações intergrupos de drogas de teste entre grupos em cada momento de avaliação (verticalmente): os valores seguidos por letras distintas são significativamente diferentes (modelos de Equação de Estimativa Generalizada seguidos de comparações pareadas por meio do teste de Tukey; $p < 0,05$).

Figura 3B - Comparações intergrupos do efeito médio geral dos escores de edema.



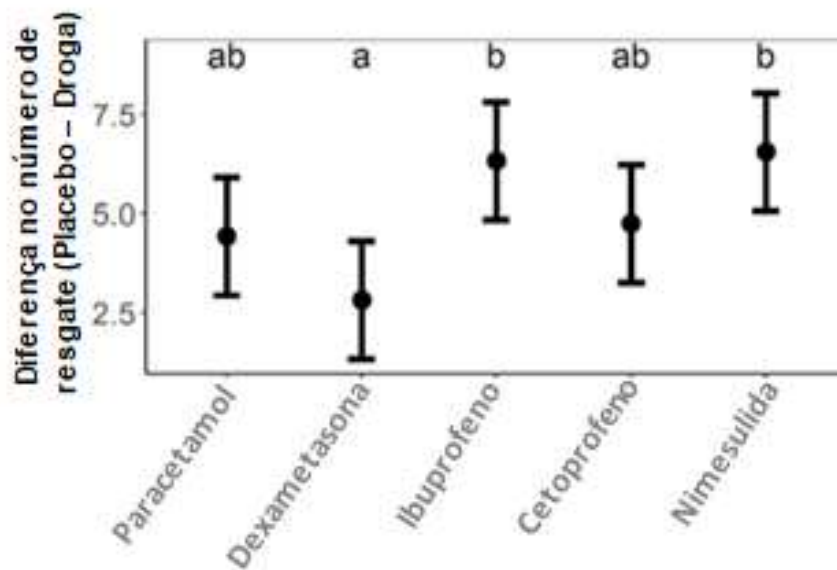
Legenda: Os valores seguidos de letras distintas são significativamente diferentes (modelos de Equação de Estimação Generalizada seguidos de comparações pareadas por meio do teste de Tukey; $p < 0,05$).

Figura 4 - Dinâmica temporal da medicação de resgate por meio de curvas de sobrevida.



Legenda: Comparações entre o medicamento teste e o placebo para cada grupo de estudo por meio do teste de Mantel-Cox.

Figura 5 - Comparações intergrupos na quantidade de medicação de resgate.



Legenda: Cada gráfico de pontos representa as diferenças médias gerais e seus respectivos IC 95% entre o medicamento de teste e o placebo. Os valores seguidos por letras distintas são significativamente diferentes (modelos de equação de estimativa generalizada seguidos de comparações de pares por meio do teste de Tukey; $p < 0,05$).

6 ARTIGO CIENTÍFICO II

Efeitos preemptivos do Ibuprofeno versus Nimesulida no controle de dor pós-operatória em cirurgias periodontais a retalho: ensaio clínico randomizado triplo-cego placebo-controlado

Bianca Fernanda Espósito Santos, Fernando Oliveira Costa, Andrea Mara Azevedo Vasconcelos, Renata Magalhães Cyrino, Luís Otávio Miranda Cota.

Resumo

Objetivos: Avaliar e comparar os efeitos analgésicos da administração preemptiva de ibuprofeno e nimesulida em cirurgia periodontal a retalho.

Materiais e Método: O presente ensaio clínico controlado incluiu uma amostra de 40 indivíduos, divididos em 2 grupos (n=20), de acordo com a droga teste (ibuprofeno e nimesulida), administrada 1 hora antes da cirurgia. Os participantes foram submetidos a cirurgias periodontais a retalho bilaterais em tempos distintos, recebendo droga teste ou placebo em um desenho boca-dividida. Diferenças entre placebo e droga teste foram usadas como variável resposta para dor e quantidade de medicação resgate, avaliados por modelos de Equação de Estimativa Generalizada.

Resultados: Nas comparações intragrupo, para o controle de dor, ibuprofeno apresentou efeitos superiores ao placebo apenas na 1a. hora pós-operatória, enquanto a nimesulida apresentou efeitos superiores ao placebo em 1, 6, 24 e 48 horas pós-operatórias. Nas comparações intergrupo, nimesulida apresentou efeitos superiores ao ibuprofeno em 24, 48 e 72 horas pós-operatórias,

mostrando assim um efeito preemptivo geral superior ao ibuprofeno. Não houve diferenças entre as drogas teste para a quantidade de medicação resgate.

Conclusão: A administração preemptiva da nimesulida mostrou melhores efeitos gerais no controle da dor pós-operatória quando comparados ao ibuprofeno.

Palavras-chave: analgesia preemptiva, cirurgia periodontal, dor, ibuprofeno, nimesulida.

Introdução

Existe uma expectativa de desconforto, dor pós-operatória e hipersensibilidade dentinária durante e após alguns procedimentos periodontais, e de fato o tratamento periodontal é experimentado como doloroso por um número substancial de pacientes (CANAKCI et al., 2007). A raspagem e o alisamento radicular, sendo um dos procedimentos mais comuns na prática periodontal, pode promover dor de duração e magnitude significativas (CHANG et al., 2016). A terapia cirúrgica periodontal, quando necessária, também gera dor e desconforto com maior intensidade do que aquela ocasionada apenas pela raspagem e alisamento radicular (BAHAMMAM et al., 2017; CHANG et al., 2016; CURTIS et al., 1985; MEI et al., 2016).

Conseqüentemente, é de grande interesse minimizar a dor pós-operatória do paciente a fim de melhorar o conforto e a satisfação do paciente, reduzir as visitas de acompanhamento adicionais e até mesmo aumentar a cooperação e aderência ao tratamento (DIWAN et al., 2019). O sucesso do

tratamento periodontal baseia-se não apenas na técnica cirúrgica adequada, mas também na prevenção e controle de dor e complicações pós-operatórias.

Para o tratamento de dor pós-operatória, a terapia convencional de prescrição de doses intermitentes de analgésicos frente a demanda do paciente pode ser pouco efetiva. Assim, a analgesia preemptiva torna-se uma importante estratégia (VADIVELU et al., 2014; WOOLF, CHONG, 1993). Esta concentra-se no controle da dor prevenindo a sensibilização central e dor neuropática crônica, além de reduzir a necessidade de medicação resgate pós-operatórias (KHAWAJA, SCRIVANI, 2020; VADIVELU et al., 2014;).

Diversos protocolos de analgesia preemptiva vem sendo empregados na odontologia em cirurgias de extração de terceiros molares (AU et al., 2015; CETIRA FILHO et al., 2020; COSTA et al., 2015), cirurgias para colocação de implantes dentários (BAHAMMAM et al., 2017; PEREIRA et al., 2020) e poucos estudos em cirurgias periodontais (GIORGETTI et al., 2018; STEFFENS et al., 2011; VOGEL et al., 1992), com resultados diversos. Apesar de diferentes tipos de medicamentos já terem sido testados em protocolos de analgesia preemptiva em odontologia, não há uma definição consensual do melhor protocolo em relação ao medicamento, posologia e período de exposição ao medicamento (CETIRA FILHO et al., 2020).

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são bastante utilizados, isoladamente ou em associação, para este fim (KIM, SEO, 2020). O efeito analgésico dos AINEs é principalmente o resultado da inativação da enzima cicloxigenase (COX) impedindo a formação de leucotrienos e prostaglandinas, que são componentes importantes nas vias inflamatórias e de dor (VARRASSI et al., 2020).

Dentre os AINEs, o ibuprofeno e a nimesulida têm sido empregados em protocolos preemptivos para controle da dor em procedimentos odontológicos (BAHAMMAN et al., 2017; BARBALHO et al., 2017; PEREIRA et al., 2020). O ibuprofeno atua inibindo não seletivamente a COX-1 e COX-2, enquanto a nimesulida age preferencialmente inibindo a COX-2 (BARBALHO et al., 2017; GONZÁLEZ-BARNADAS, et al., 2020). Uma possível associação entre a eficácia da analgesia preemptiva e a potência da droga em inibir a COX-2 foi previamente hipotetizada (COSTA et al., 2015).

O objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar a eficácia da administração preemptiva de ibuprofeno e da nimesulida no controle da dor pós-operatória em cirurgias periodontais a retalho.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo e considerações éticas

O presente ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, paralelo, triplo-cego, compreendeu uma amostra de 40 indivíduos divididos em 2 grupos (n = 20 cada), de acordo com o medicamento teste a ser utilizado: ibuprofeno ou nimesulida. Todos os participantes foram submetidos a cirurgia periodontal a retalho, bilateral no arco inferior (com homólogos parâmetros clínicos periodontais de PS e SS), em intervenções distintas para cada sextante posterior direito ou esquerdo em dois momentos também distintos, sendo cada intervenção aleatoriamente designada ao medicamento teste ou ao placebo, e também ao lado a ser operado (desenho boca-dividida em cada grupo).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP / UFMG (protocolo CAAE

83534618.5.0000.5149), de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, revisada em 2013 e também de acordo com as diretrizes do CONSORT. Antes da seleção, todos os participantes elegíveis receberam explicações verbais e escritas sobre o protocolo de pesquisa e os objetivos do estudo. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes da entrada no estudo. Os direitos do indivíduo foram protegidos o tempo todo. O estudo também foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos [ensaiosclinicos.gov.br (registro nº RBR-4b5dsg)].

Estratégia amostral e critérios de elegibilidade

Os participantes foram selecionados entre os indivíduos que procuraram atendimento nas clínicas de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – Brasil. Durante o período de coleta de dados, de agosto a dezembro de 2019, aproximadamente 360 indivíduos estavam potencialmente disponíveis para o estudo. De acordo com acessibilidade e disponibilidade durante a rotina de atendimento odontológico, eles eram convidados a participar e avaliados quanto a sua elegibilidade. Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, os indivíduos eram consecutivamente inscritos no estudo até a formação da amostra final (n = 40). O tamanho amostral foi baseado em um estudo prévio (STEFFENS et al., 2011). Um fluxograma do estudo é apresentado na Figura 1.

Foram incluídos indivíduos com idades entre 18 e 60 anos, com boa Saúde Geral [ASA I ou II, de acordo com a Academia Americana de Anestesiologia (MAYHEW et al., 2019)], com diagnóstico inicial de periodontite

estágio II ou III, grau B, extensão localizada (TONETTI et al., 2018). Todos os participantes foram submetidos a inicialmente a terapia periodontal não cirúrgica constituída por instruções de higiene bucal, controle de placa e raspagem e alisamento radicular supragengival e subgengival com instrumentos manuais (curetas de Gracey) e ultrassônicos. Decorridos 45 dias da terapia ativa inicial, todos os indivíduos foram reavaliados e indicados para cirurgia a retalho caso houvesse necessidade de terapia adicional (PS residual). Assim, para a amostra final, foram incluídos indivíduos que apresentassem, em sextantes posteriores bilaterais, pelo menos 2 sítios residuais com profundidade de sondagem (PS) >5mm e sangramento a sondagem (SS).

Foram excluídos indivíduos que apresentassem alguma das seguintes condições: fumantes; mulheres grávidas e lactantes; história de problemas renais, hepáticos, respiratórios ou cardiovasculares; histórico de hipersensibilidade aos medicamentos prescritos no estudo; uso de medicamentos com propriedades analgésicas e / ou anti-inflamatórias, bem como qualquer medicamento que pudesse alterar a percepção da dor, no período de 15 dias antes das cirurgias; e aqueles com histórico de abuso de álcool ou drogas ilícitas. Além disso, foram também excluídos do estudo todos os casos em que a cirurgia se prolongasse, e/ou a quantidade de anestésicos excedesse a 4 tubetes, bem como aqueles que apresentaram complicações trans ou pós-operatórias.

Grupos de estudo e protocolos de analgesia preemptiva

A amostra foi dividida em 2 grupos ($n = 20$), de acordo com o medicamento teste a ser administrado por via oral, 1 hora antes da cirurgia: grupo 1) ibuprofeno 600 mg (Alivium® - MANTECORP Indústria Química e Farmacêutica Ltda, São Paulo, Brasil); grupo 2) nimesulida 100 mg (Cimelide® - CIMED Indústria de Medicamentos Ltda, Minas Gerais, Brasil). O placebo foi utilizado na cirurgia contralateral ao medicamento teste, de acordo com a randomização, em um desenho boca-dividida. O placebo foi fornecido em cápsulas idênticas aos medicamentos do estudo (Lenza Farmacêutica LTDA, Belo Horizonte, Brasil). É importante notar que a medicação preemptiva (medicamento teste ou placebo) sempre foi administrada ao paciente pelos pesquisadores 1 hora antes de cada intervenção cirúrgica. Todos os medicamentos utilizados no presente estudo foram condicionados em cápsulas brancas.

Randomização e mascaramento

Os participantes foram randomizados quanto ao protocolo terapêutico que seria administrado na primeira cirurgia (medicamento de teste ou placebo) e quanto ao sextante a ser operado na primeira cirurgia (lado direito ou esquerdo). A segunda cirurgia, portanto, seria realizada no sextante contralateral. A randomização foi realizada por um dos pesquisadores (B.F.E.S), utilizando um método sequencial não probabilístico, ou seja, casos elegíveis foram sorteados consecutivamente para cada grupo de estudo. O processo foi realizado sequencialmente por randomização estratificada, inicialmente constituída por 40 envelopes pardos selados para identificação do grupo

(medicamento teste), os quais foram embaralhados, numerados e colocados em ordem sequencial. Para cada novo participante, um envelope numerado subsequente foi aberto. Continuamente à definição do grupo de estudo, o sextante a ser operado e o uso inicial de placebo ou medicamento teste para essa intervenção foram sorteados seguindo o mesmo processo. Foi assegurado que o paciente, o pesquisador principal, o cirurgião e o estatístico desconheciam os grupos de estudo e a medicação a ser utilizada em cada intervenção cirúrgica.

Procedimentos cirúrgicos

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados por 2 periodontistas experientes e treinados (A.A.M.O e R.M.M), seguindo protocolos padronizados nas 2 intervenções cirúrgicas. Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos à antissepsia oral extra com clorexidina a 2% por 1 minuto. Posteriormente, o período operatório começou com anestesia infiltrativa local [lidocaína a 2% com adrenalina 1: 100.000 (Alphacaína® DFL Indústria e Comércio S.A., Rio de Janeiro, Brasil)]. O número de tubetes anestésicos foi registrado, não excedendo 4. Para evitar efeitos de confundimento, não foram utilizados agentes de ação prolongada. O procedimento cirúrgico era realizado através de um retalho de Widman modificado, na região de 1º pré-molar a 2º molar. A raspagem e alisamento radicular eram executados com instrumentos ultrassônicos e curetas manuais Gracey. O retalho era então ajustado para proteger todo o tecido ósseo, com sutura de pontos interrompidos, com fio de nylon 0,5.

O tempo decorrido do procedimento cirúrgico foi registrado, iniciado no momento da administração do anestésico e finalizado na colocação da última sutura. Um tempo de intervalo de pelo menos 30 dias foram respeitados entre a

primeira e a segunda cirurgia para todos os pacientes, para garantir que o processo de cicatrização não interferisse na analgesia preemptiva e na percepção da dor na segunda intervenção (Steffens et al., 2010, Lima et al., 2018).

Instruções pós-operatórias e coleta de dados

Durante a intervenção cirúrgica, foram registrados tempo de duração, número de tubetes anestésicos, e quaisquer eventualidades. Ao final de cada intervenção, todos os pacientes receberam instruções pós-operatórias padronizadas (medidas hemostáticas locais, higiene bucal, restrição alimentar e de esforço físico), verbalmente e por escrito.

Além disso, comprimidos de 750 mg de paracetamol foram disponibilizados para cada paciente como medicamento de resgate (Steffens et al. 2010, Cetira Filho et al., 2020). É um medicamento seguro que não afeta a inflamação periférica, o tempo de coagulação, a agregação plaquetária ou a defesa de neutrófilos (Falci et al., 2017). Nos casos de dor pós-operatória, os participantes foram instruídos a tomar conforme necessário, sempre que uma dor considerável fosse sentida de acordo com o seu auto-julgamento. Um intervalo maior que 6 horas deveria ser respeitado entre as doses. Todas as informações a esse respeito deveriam ser anotadas. Os participantes também receberam recomendações para evitar o uso de qualquer outro medicamento que não foi fornecido no protocolo do estudo e, caso ocorresse algum desvio do protocolo, deveriam reportá-lo aos pesquisadores.

Dor e o uso de medicamentos de resgate foram os desfechos pós-operatórios avaliados. A ocorrência e a intensidade da dor foram medidas

através de uma escala visual analógicas (EVA) (Heller et al., 2016) em diferentes tempos pós-operatórios: 1, 6, 12, 24, 48 e 72 horas (T1, T6, T12, T24, T48 e T72, respectivamente). Essa escala consiste em uma linha geralmente de 100 mm de comprimento, com descritores em cada extremidade sendo a extremidade esquerda “indolor (0)” e a extremidade direita “pior dor imaginável (10)”. Os participantes foram instruídos a marcar sua percepção da dor na escala a cada momento da avaliação em um formulário separado.

A necessidade, quantidade e horário do uso de medicação de resgate também foram registradas em formulários específicos.

Análise estatística

As análises descritivas foram realizadas para caracterização dos grupos do estudo. Pressupostos de normalidade e homocedasticidade foram testados graficamente. Inicialmente, foram calculadas as diferenças nos escores de dor entre placebo e o medicamento teste para o mesmo indivíduo em cada grupo e cada tempo de avaliação, seguindo o desenho da amostra pareada com medidas repetidas (desenho boca-dividida). Essas diferenças foram usadas como variáveis de resposta para este desfecho do estudo (dor).

Para avaliar estas diferenças entre cada placebo e medicamento teste ao longo do tempo (comparações intragrupo) e Para testar diferenças (comparações intragrupo entre medicamento testado e placebo ao longo do tempo; e comparações intergrupos entre medicamentos testados em diferentes momentos do exame), um modelo separado de Equação de Estimativa Generalizada foi ajustado para cada variável de resultado e o medicamento testado e o tempo, juntamente com a interação entre essas duas variáveis, foram

utilizados como preditores. Para cada variável medida ao longo do tempo, foi utilizada uma estrutura de correlação de simetria composta. Após a montagem do modelo, foram testados os principais efeitos dos preditores e interações. As comparações dos pares foram realizadas através do teste de Tukey.

A diferença na quantidade de medicação resgate (placebo - medicamento teste) foi avaliada pelo teste t de Student. Além disso, curvas de sobrevida e o tempo mediano de sobrevida para medicação de resgate foram calculados para cada medicamento de teste e placebo em cada grupo. As curvas de sobrevivência foram traçadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas foram determinadas pelo teste de Mantel-Cox.

Uma análise post hoc de poder do estudo para o tamanho do efeito observado (diferenças entre os grupos), com base em simulações de computador (Green & MacLeod, 2016) foi avaliada considerando o escore de dor como o desfecho primário. O poder do estudo foi calculado para duas fontes de variação: 1) diferenças entre o placebo e o medicamento em teste dentro de cada grupo - primeiro considerando todos os 5 grupos e depois removendo-os um a um, o poder estimado atingiu valores de 85,3% a 100,0%; 2) diferenças entre os grupos - considerando cada medicamento teste e cada tempo de avaliação, o poder estimado atingiu valores superiores a 90,0%.

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software R versão 3.6.1. (R Software version 3.6.1 – R Core Team, 2019, Vienna, Austria – www.R-project.org/). Resultados foram determinados como significativos se $p < 0.05$.

Resultados

A amostra do estudo foi composta por 40 indivíduos, divididos em 2 grupos (n = 20), sendo: grupo ibuprofeno – 8 homens (40%) e 12 mulheres (60%) com idade média de $43,25 \pm 11,78$ anos; grupo nimesulida – 9 homens (45%) e 11 mulheres (55%) com idade média de $43,55 \pm 12,34$ anos. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação a sexo ($p = 0,749$) e idade ($p = 0,938$). Na reavaliação após a terapia ativa inicial, os grupos nimesulida e ibuprofeno apresentaram, respectivamente, um percentual médio de sítios residuais com: a) PS 5mm: $4,75 \pm 3,82\%$ (mediana 4,00) e $5,83 \pm 3,48\%$ (mediana 4,50) ($p=0,539$); b) PS 6mm: $0,90 \pm 1,29\%$ (mediana 0) e $1,50 \pm 2,07\%$ (mediana 0,50) ($p=0,539$); c) PS ≥ 7 mm: $0,10 \pm 0,31\%$ (mediana 0) e $0,17 \pm 0,41\%$ (mediana 0) ($p=0,660$), sem diferenças significativas entre eles.

Os escores de dor avaliados através da escala EVA nos diferentes tempos de exame são apresentados na Tabela 1 e a dinâmica temporal da diferença entre placebo – droga teste em cada grupo é mostrada na Figura 2. As comparações intragrupos (placebo – droga teste) mostrou que o ibuprofeno apresentou efeitos preemptivos positivos no controle de dor em T1, com diferenças médias significativamente diferentes de zero. Nos tempos seguintes de avaliação, há uma queda progressiva do efeito atingindo diferenças iguais a zero em todos os tempos. Em relação a nimesulida, foram observados efeitos preemptivos positivos no controle de dor em T1 e T6, e novamente em T24 e T48, com diferenças médias significativamente diferentes de zero. As comparações intergrupo (diferenças entre drogas teste da diferença placebo – droga teste), ibuprofeno e nimesulida apresentaram efeitos similares em T1, T6 e T12. Entretanto, a nimesulida apresentou efeitos significativamente superiores ao ibuprofeno nos tempos T24, T48 e T72.

O efeito preemptivo médio no controle da dor para cada medicamento é apresentado na figura 3. A nimesulida apresentou um melhor efeito analgésico ao longo das horas quando comparada ao ibuprofeno ($p = 0,002$).

A quantidade de medicação resgate em cada grupo é apresentada na tabela 2 e a comparação entre ibuprofeno e nimesulida em relação a diferença placebo – droga teste é apresentada na figura 4. Em ambos os grupos, o placebo teve um número significativamente maior de resgates quando comparado ao respectivo medicamento. Não foram observadas diferenças entre ibuprofeno e nimesulida ($p = 0,09$).

A dinâmica temporal do uso de medicação resgate é mostrada através de curvas de sobrevivência na figura 5. No grupo ibuprofeno, o tempo mediano para o primeiro resgate para o placebo foi de 5,5 horas e para o ibuprofeno foi de 9,0 horas, sem diferenças significativas entre eles ($p = 0,100$). No grupo nimesulida, diferenças significativas foram observadas entre o tempo mediano para o primeiro resgate para o placebo (6,5 horas) e para a nimesulida (11,5 horas) ($p = 0,020$).

Discussão

Resultados do presente estudo demonstraram que o ibuprofeno e a nimesulida apresentaram efeitos preemptivos similares e significativos no controle de dor pós-operatória na primeira 1 hora. Entretanto, a nimesulida recuperou este efeito no controle de dor à partir de 24 horas, estendendo-se até 72 horas e mostrando um efeito preemptivo geral superior ao ibuprofeno. Assim, a nimesulida poderia ser uma droga de escolha no processo de decisão clínica para o uso de analgesia preemptiva em cirurgias periodontais a retalho.

A nimesulida é uma droga anti-inflamatória não-esteroidal (NSAID) com atividade inibitória preferencialmente sobre a enzima COX-2. Apresenta potentes propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Quando administrada por via oral, é rapidamente e extensivamente absorvida com um rápido início de ação analgésica, permitindo assim um efetivo controle de dor (CAIAZZO et al., 2019; KRESS et al., 2016). Seu perfil farmacológico é peculiar e diferente de outros inibidores seletivos da COX-2, sendo sugerido que outros mecanismos além da inibição desta enzima parecem estar envolvidos (CAIAZZO et al., 2019). No processo inflamatório, a eficácia da nimesulida envolve uma série de ações, combinando efeitos em células imunes e não imunes. Estas ações incluem inibição da ativação e quimiotaxia de neutrófilos polimorfonucleares e eosinófilos, inibição da produção de superóxidos, redução da liberação de citocinas, inibição de mastócitos e liberação de histamina, dentre outras (CAIAZZO et al., 2019; KRESS et al., 2016).

Quando usada apropriadamente, nimesulida apresenta uma tendência relativamente baixa de induzir problemas gastrointestinais graves (KRESS et al., 2016). Entretanto, tem sido associada a um risco elevado de hepatotoxicidade (KWON et al., 2019). Embora algumas restrições quanto às indicações, dosagens máximas do medicamento e duração da terapia tenham sido estabelecidas por algumas agências reguladoras de vigilância em saúde, o perfil de risco-benefício geral do medicamento é considerado favorável e positivo (CAIAZZO et al., 2019; DONATI et al., 2016; KRESS et al., 2016, RAINSFORD 2006). Os benefícios superam os riscos desde que a dose máxima diária não ultrapasse 200mg e a terapia se limite a 15 dias (CAIAZZO et al., 2019). Como o regime terapêutico para analgesia preemptiva é 1 dose do medicamento

aproximadamente 1 hora antes do procedimento cirúrgico, ou em até 24 horas antes em alguns esquemas, a concentração é pequena e o perfil de segurança estaria respeitado.

Analgesia preemptiva com nimesulida foi testada em cirurgias odontológicas, especialmente em cirurgias de remoção de 3^{os} molares, demonstrando efeitos preemptivos positivos no controle da dor (BARBALHO et al., 2017, da COSTA ARAÚJO et al., 2012, POUCHAIN et al., 2015, Santos et al., 2020). Entretanto, não foram encontrados estudos avaliando os efeitos preemptivos da nimesulida em cirurgias periodontais. Estudos de analgesia preemptiva em cirurgias periodontais usaram diferentes medicamentos esteroidais e não esteroidais como dexametasona, etorocoxibe e celecoxibe (KONUGANTI et al., 2015; PILATTI et al., 2006, STEFFENS et al., 2010, Steffens et al., 2011). No geral, os resultados mostraram efeitos benéficos da analgesia preemptiva no controle da dor e na quantidade de medicação resgate, quando comparado ao uso de placebo. Estes achados corroboram os achados do presente estudo que também demonstraram eficácia da analgesia preemptiva em cirurgias periodontais a retalho, como maior controle da dor e menor necessidade de medicação resgate quando comparados ao placebo.

Os resultados comparativos entre dexametasona e etorocoxibe ou celecoxibe não demonstraram diferenças significativas no controle da dor em cirurgias periodontais a retalho (PILATTI et al., 2006; STEFFENS et al., 2010). Diferenças entre etorocoxibe e celecoxibe também não foram observadas (STEFFENS et al., 2011). É importante ressaltar que a administração preemptiva de nimesulida foi eficiente em reduzir dor pós-operatória e edema, bem como diminuiu a necessidade de medicação resgate em cirurgias de terceiros molares

impactados (AVELAR et al., 2012; da COSTA ARAÚJO et al., 2012; SANTOS et al., 2020).

Um ensaio clínico prévio Vogel et al. (1992) demonstrou que a administração de ibuprofeno imediatamente antes ou imediatamente após a cirurgia periodontal atrasou significativamente o início da dor em comparação com o placebo, com uso após a cirurgia demonstrando um atraso significativamente maior no início da dor em comparação com ao uso pré-cirúrgico (preemptivo). No presente estudo, o ibuprofeno apresentou um controle de dor superior ao placebo apenas na 1 hora pós-operatória. A escassez de estudos sobre protocolos de analgesia preemptiva em cirurgias periodontais, a heterogeneidade em relação ao tipo de droga utilizada, bem como outras questões metodológicas como desenho de estudo, dificultam a comparação dos resultados. Como indicado para cirurgias de remoção de terceiros molares (CETIRA FILHO et al., 2020; COSTA et al., 2015), estudos clínicos mais homogêneos e bem desenhados são necessários para avaliar a eficácia de protocolos preemptivos em cirurgias odontológicas.

Alguns aspectos importantes no desenho do presente estudo devem ser apontados. O estudo usou um desenho de boca-dividida, no qual cada indivíduo é o seu próprio controle. Assim, características individuais importantes podem ser minimizadas, como limiares de dor, ansiedade, hábitos de vida e outros fatores de confundimento subjetivos. Os grupos do estudo também foram homogêneos em relação a idade, sexo e condição periodontal, principalmente a PS residual anterior aos procedimentos cirúrgicos. Além disso, todos os procedimentos cirúrgicos seguiram padrões padronizados, respeitando o tempo de cirurgia, o número de tubetes anestésicos usados e o número de dentes

envolvidos na cirurgia. Foi relatado que a idade e as variáveis operatórias aumentam a expectativa e a intensidade da dor pós-operatória após a cirurgia periodontais (BEAUDETTE et al., 2018).

O presente estudo também usou um desenho metodológico controlado por placebo em cada braço do estudo. Desta forma, as diferenças entre a droga teste e o placebo para o mesmo indivíduo foram usadas como a variável resposta para as comparações de dor pós-operatória. O uso de placebo em estudos clínicos ainda é debatido de uma forma que a superioridade em relação ao placebo só é clinicamente significativa em pacientes que não podem se beneficiar de outros medicamentos (WHO, 2003). No entanto, essa estratégia pode “separar” o efeito da droga ativa do efeito placebo (SANTOS et al., 2020), permitindo assim avaliar os efeitos adicionais do medicamento teste sobre o placebo e a comparação desses efeitos adicionais entre os medicamentos teste. Separar o efeito da droga de um efeito placebo está sempre no centro de um projeto de ensaio clínico.

Algumas limitações devem também ser apontadas, como características específicas da amostra, os tempos de avaliação e a escala de mensuração de dor. Portanto, a generalização dos resultados deste estudo deve ser feita com restrições. Embora existam evidências sobre os efeitos benéficos da analgesia preemptiva em cirurgias periodontais de diferentes tipos (GIORGETTI et al., 2018; KONUGANTI et al., 2015, PERES et al., PILATTI et al., 2006; 2012; STEFFENS et al., 2010, STEFFENS et al., 2011), este ainda é um tema controverso e não há um protocolo de analgesia padronizado para cada tipo de cirurgia. Nesse sentido, o presente estudo fornece informações adicionais e úteis

para dar suporte ao processo de decisão clínica em analgesia preemptiva para cirurgias periodontais a retalho.

Conclusão

A administração preemptiva da nimesulida mostrou melhores resultados gerais no controle da dor pós-operatória quando comparados ao ibuprofeno, com controle de dor se estendendo por até 72 horas; entretanto sem diferenças em relação ao consumo de medicação de resgate. Considerando o seu perfil farmacológico e a administração de dose única preemptiva, a nimesulida deve ser considerada como um medicamento de escolha no processo de tomada de decisão, caso a caso, para analgesia preemptiva em cirurgias periodontais a retalho.

Agradecimentos e declaração de conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses. Os autores gostariam de agradecer a todos os participantes por seu tempo e envolvimento no estudo. Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Brasil), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – Brasil) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG – Brasil).

Referências

1. Canakci CF, Canakci V (2007) Pain experienced by patients undergoing different periodontal therapies. *J Am Dent Assoc* 138(12):1563–1573.
2. Chang H, Noh J, Lee J, Kim S, Koo KT, Kim TI, Rhyu IC. Relief of Injection Pain During Delivery of Local Anesthesia by Computer-Controlled Anesthetic Delivery System for Periodontal Surgery: Randomized Clinical Controlled Trial. *Journal of Periodontology*, 87(7), 783-789, 2016.
3. Curtis JW Jr, McLain JB, Hutchinson RA (1985) The incidence and severity of complications and pain following periodontal surgery. *J Periodontol* 56(10):597–601.
4. Mei CC, Lee FY, Yeh HC. Assessment of Pain Perception Following Periodontal and Implant Surgeries *J Clin Periodontol*. 2016 Dec;43(12):1151-1159. doi: 10.1111/jcpe.12618.
5. Bahammam MA, Kayal RA, Alasmari DS, Attia MS, Bahammam LA, Hassan MH, et al. Comparison between dexamethasone and ibuprofen for postoperative pain prevention and control after surgical implant placement: a double-masked, parallel-group, placebo-controlled randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2017;88:69-77.
6. Diwan V, Srinivasa TS, Ramreddy KY, Agrawal V, Nagdeve S, Parvez H. A Comparative Evaluation of Transdermal Diclofenac Patch with Oral Diclofenac Sodium as an Analgesic Drug Following Periodontal Flap Surgery: A Randomized Controlled Clinical Study. *Indian J Dent Res*. Jan-Feb 2019;30(1):57-60. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_84_17.

7. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia – treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362–379. doi.10.1213/00000539-199308000-00026.
8. Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, Kodumudi V, Kaye AD, Urman RD (2014) Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth* 29:17–22. doi.org/10.2147/LRA.S62160.
9. Khawaja SN, Scrivani SJ. Managing Acute Dental Pain: Principles for Rational Prescribing and Alternatives to Opioid Therapy. *Dent Clin North Am.* 2020 Jul;64(3):525-534. doi: 10.1016/j.cden.2020.02.003.
10. Au AH, Choi SW, Cheung CW, Leung YY: The efficacy and clinical safety of various analgesic combinations for post-operative pain after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10: e0127611, 2015.
11. Costa FW, Esses DF, de Barros Silva PG, Carvalho FS, Sá CD, Albuquerque AF, Bezerra TP, Ribeiro TR, Sá Roriz Fonteles C, Soares EC (2015) Does the preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce postoperative pain in surgical removal of third molars? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesth Prog* 62:57–63. doi.org/ 10.2344/0003-3006-62.2.57.
12. Cetira Filho EL, Carvalho FSR, de Barros Silva PG, Barbosa DAF, Alves Pereira KM, Ribeiro TR, Costa FWG (2020) Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: a systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Craniomaxillofac Surg* 48:293–307. doi.org/10.1016/j.jcms.2020.01.016.

13. Pereira GM, Cota LOM, Lima RPE, Costa FO. Effect of Preemptive Analgesia With Ibuprofen in the Control of Postoperative Pain in Dental Implant Surgeries: A Randomized, Triple-Blind Controlled Clinical Trial. *Clin Exp Dent*. 2020 Jan 1;12(1):e71-e78. doi: 10.4317/medoral.56171.
14. Vogel RI, Desjardins PJ, Major KV. Comparison of presurgical and immediate postsurgical ibuprofen on postoperative periodontal pain. *J Periodontol*. 1992 Nov;63(11):914-8. doi: 10.1902/jop.1992.63.11.914
15. Steffens JP, Santos FA, Pilatti GL. The Use of Etoricoxib and Celecoxib for Pain Prevention After Periodontal Surgery: A Double-Masked, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Periodontol*. 2011 Sep;82(9):1238-44. doi: 10.1902/jop.2011.100682.
16. Giorgetti APO, de Matos R, Casarin RCV, Pimentel SP, Cirano FR, Ribeiro FV. Preemptive and Postoperative Medication Protocols for Root Coverage Combined with Connective Tissue Graft. *Brazilian Dental Journal* (2018) 29(1): 23-29 ISSN 0103-6440. doi.org/10.1590/0103-6440201801452.
17. Kim SJ, Seo JT. Selection of Analgesics for the Management of Acute and Postoperative Dental Pain: A Mini-Review. *J Periodontal Implant Sci*. 2020 Mar 19;50(2):68-73. doi: 10.5051/jpis.2020.50.2.68.
18. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the same? A Narrative Review. *Adv Ther* 37:61–82, 2020. doi.org/10.1007/s12325-019-01144-9.
19. Barbalho JC, Vasconcellos RJ, de Moraes HH, Santos LA, Almeida RA, Rêbello HL, Lucena EE, de Araújo SQ. Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third

- molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Feb;46(2):236-242. doi: 10.1016/j.ijom.2016.10.011.
20. González-Barnadas A, Camps-Font O, Martín-Fatás P, Figueiredo R, Escoda CG, Castellón EV. Efficacy and Safety of Selective COX-2 Inhibitors for Pain Management After Third Molar Removal: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Oral Investig*. 2020 Jan;24(1):79-96. doi: 10.1007/s00784-019-02910-3.
21. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 74:373–379, 2019. doi.org/ 10.1111/anae.14569.
22. Tonetti, MS, Greenwell, H., & Kornman, KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, v. 89, p. S159-S172, 2018.
23. Steffens JP, Santos FA, Sartori R, Pilatti GL. Preemptive dexamethasone and etoricoxib for pain and discomfort prevention after periodontal surgery: a double-masked, crossover, controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2010 Aug;81(8):1153-60. doi: 10.1902/jop.2010.100059.
24. Lima TC, Bagordakis E, Falci SGM, dos Santos CRR, Pinheiro MLP. Pre-Emptive effect of dexamethasone and diclofenac sodium associated with codeine on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth, randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 76:60–66, 2018. doi.org/10.1016/j.joms.2017.06.012.
25. Falci SGM, Lima TC, Martins CC, Santos CRR, Pinheiro MLP. Preemptive effect of dexamethasone in third-molar surgery: a meta-analysis. *Anesth Prog* 64:136–143, 2017. doi.org/10.2344/anpr-64-05-08.

26. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain* 13:67–75, 2016. doi.org/ 10.1016/j.sjpain.2016.06.012.
27. Kress HG, Baltov A, Basiński A, Berghea F, Castellsague J, Codreanu C, Copaciu E, Giamberardino MA, Hakl M, Hrazdira L, Kokavec M, Lejčko J, Nachtnebl L, Stančík R, Švec A, Tóth T, Vlaskovska MV, Woroń J. Acute pain: a multifaceted challenge - the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(1):23-36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986.
28. Caiazzo E, Ialenti A, Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol.* 2019 Apr 5;848:105-111. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044.
29. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Jan 24;14(1):e0209264. doi: 10.1371/journal.pone.0209264.eCollection 2019.
30. Rainsford KD, Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide -- a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jun;22(6):1161-70. doi: 10.1185/030079906X104849.
31. Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D, Moretti U, Vannacci A, Rafaniello C, Vaccheri A, Arzenton E, Bonaiuti R, Sportiello L, Leone R, DILI-IT Study Group. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol* 82:238–248, 2016. doi: 10.1111/bcp.12938.

32. da Costa Araújo FA, de Santana Santos T, de Morais HH, Laureano Filho JR, de Oliveira E Silva ED, Vasconcellos RJ. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 40:e346–349, 2012. doi.org/10.1016/j.jcms.2012.01.018.
33. Pouchain EC, Costa FWG, Bezerra TP, Soares ECS. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jul;44(7):876-84. doi: 10.1016/j.ijom.2014.10.026.
34. Santos BFE, Costa FO, Pinto Júnior AAC, Araújo AVA, Cyrino RM, Cota LOM. Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical removal of impacted third molars: a triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial. *J Cranio Maxillofac Surg* (2020). Accepted for publication.
35. Pilatti GL, dos Santos FA, Bianchi A, Cavassim R, Tozetto CW. The use of celecoxib and dexamethasone for the prevention and control of postoperative pain after periodontal surgery. *J Periodontol*. 2006 Nov;77(11):1809-14. doi: 10.1902/jop.2006.060128.
36. Konuganti K, Rangaraj M, Elizabeth A. Pre-emptive 8 mg dexamethasone and 120 mg etoricoxib for pain prevention after periodontal surgery: A randomised controlled clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. Jul-Aug 2015;19(4):474-6. doi: 10.4103/0972-124X.153475.
37. Avelar RL, Primo BT, Vogt BF, De Oliveira E Silva ED, Antunes AA, Magalhaes MT, Rocha A. Effect of partially selective cyclooxygenase-2

- inhibitor in the removal of third molars. *J Craniofac Surg* 23:e108–12, 2012. doi.org/10.1097/SCS.0b013e318231e1d5.
38. Beaudette JR, Peter C Fritz PC, Philip J Sullivan PJ, Assunta Piccini A, Ward WE. Investigation of factors that influence pain experienced and the use of pain medication following periodontal surgery. *J Clin Periodontol*. 2018 May;45(5):578-585. doi: 10.1111/jcpe.12885.
39. World Health Organization. WHO Drug Information Vol 17, No. 4, 2003.
40. Peres MF, Ribeiro FV, Ruiz KG, Nociti FH Jr, Sallum EA, Casati MZ. Steroidal and non-steroidal cyclooxygenase-2 inhibitor anti-inflammatory drugs as preemptive medication in patients undergoing periodontal surgery. *Braz Dent J*. 2012;23(6):621-8. doi: 10.1590/s0103-64402012000600001.
41. Giorgetti APO, Matos R, Casarin RCV, Pimentel SP, Cirano FR, Ribeiro FV. Preemptive and Postoperative Medication Protocols for Root Coverage Combined with Connective Tissue Graft. *Braz Dent J*. 2018 Jan-Feb;29(1):23-29. doi: 10.1590/0103-6440201801452.

Tabela 1 - Escores de dor dos grupos de estudo em diferentes momentos da avaliação.

Grupos do estudo	Tempos de Avaliação					
	T1	T6	T12	T24	T48	T72
Ibuprofeno	1,00±1,48	3,20±2,04	3,00±1,89	1,95±1,50	1,25±1,37	0,35±0,87
Placebo	4,00±1,21	3,75±1,16	3,65±1,38	2,15±1,49	1,35±1,34	0,35±0,87
p (comparação intragrupo)*	<0,001	0,929	0,675	0,987	1,000	1,000
Nimesulida	1,20±1,54	2,60±2,03	3,60±1,66	2,60±1,50	2,00±1,62	0,90±1,44
Placebo	4,40±0,75	4,40±0,75	4,30±0,57	4,05±1,14	4,35±0,58	2,25±1,48
p (comparação intragrupo)**	<0,001	0,008	0,415	<0,001	<0,001	0,082
p (comparação intergrupo)***	0,747	0,065	0,923	0,001	<0,001	0,007

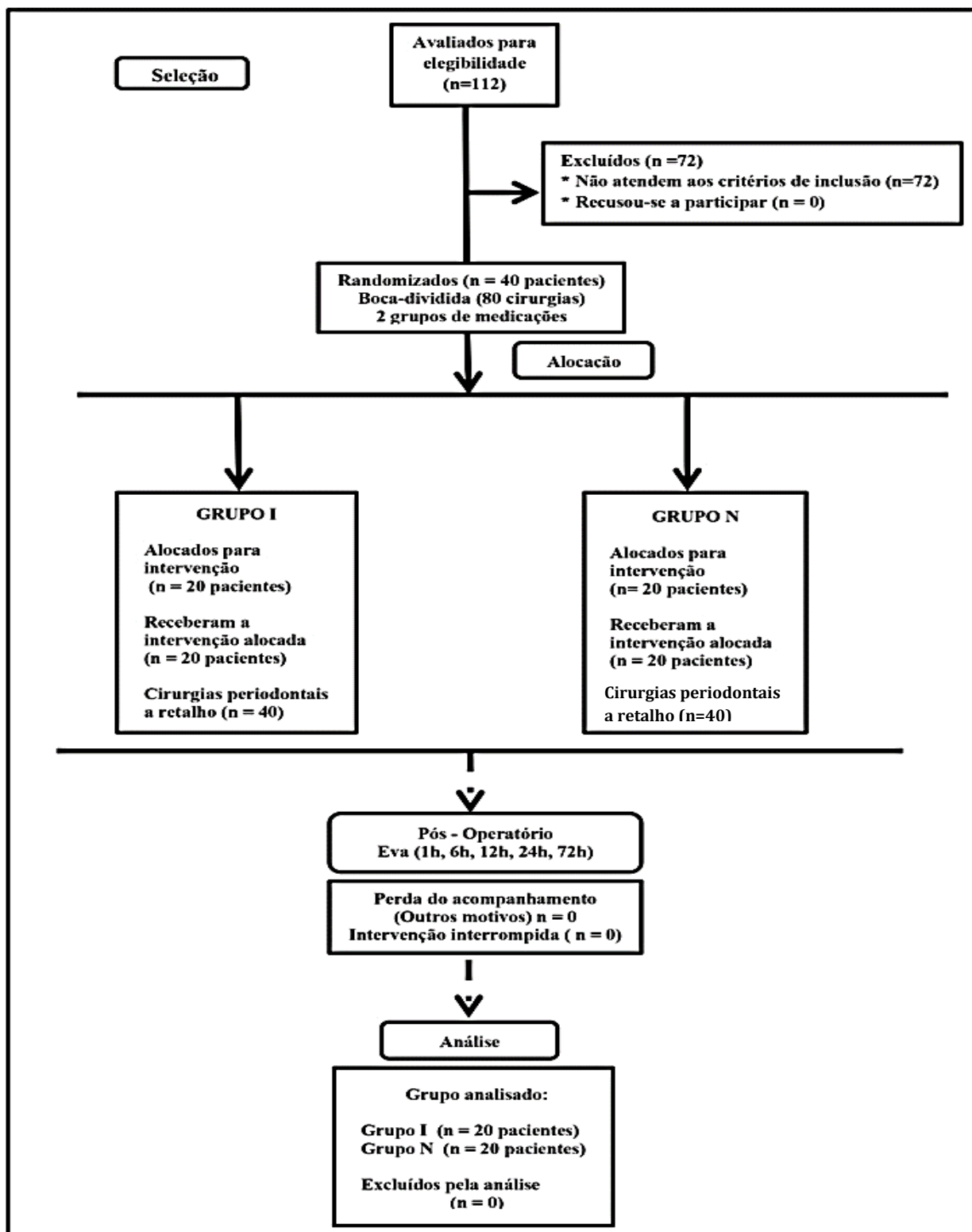
Medicamento (graus de liberdade: 4; $X^2 = 29,9$; $p = 0,001$); tempo de avaliação (graus de liberdade: 5; $X^2 = 54,6$; $p < 0,001$); interação medicamento x tempo de avaliação (graus de liberdade: 20; $X^2 = 77,0$; $p = 0,002$).

*placebo – ibuprofeno;

**placebo – nimesulida;

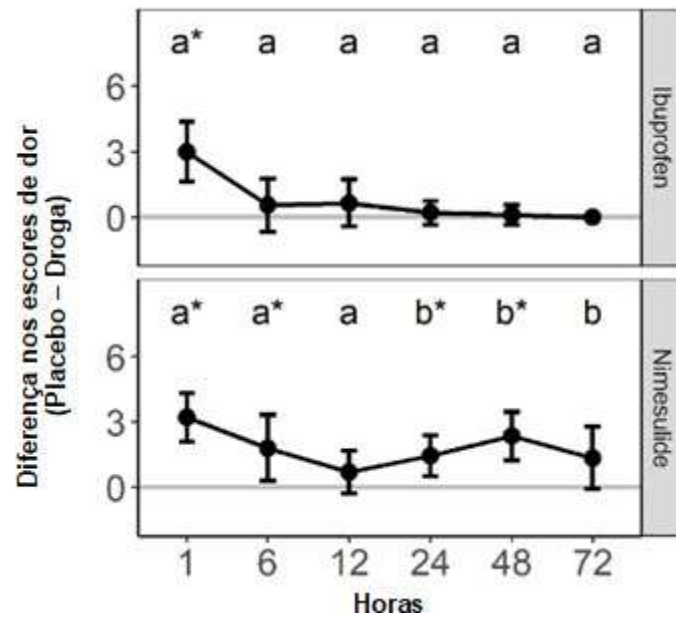
***diferença entre as diferenças placebo – medicamento teste.

Figura 1 - Fluxograma



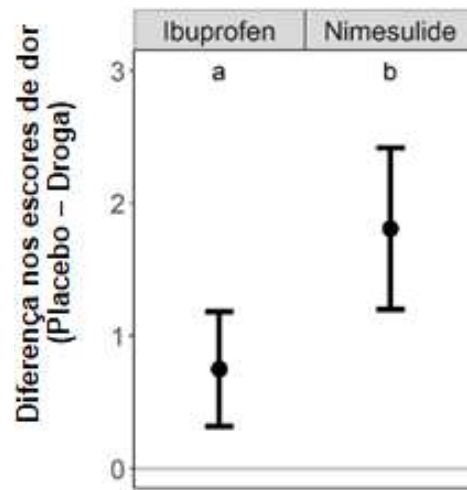
Fonte: Da autora, 2020.

Figura 2 - Dinâmica temporal das variações dos escores de dor.



Legenda: Cada pointplot representa as diferenças médias placebo - medicamento teste e seus respectivos intervalos de confiança 95%. Comparações intragrupo entre placebo e medicamento teste ao longo do tempo (horizontal): valores seguidos por (*) são significativamente diferentes de zero. Comparações intergrupo entre as diferenças das diferenças placebo - medicamento teste em casa tempo (vertical): valores seguidos por letras diferentes são significativamente diferentes. Generalized Estimation Equations seguido pelo teste de Tukey para comparação dos pares ($p < 0,05$).

Figura 3 - Comparações do efeito médio geral dos escores de dor.



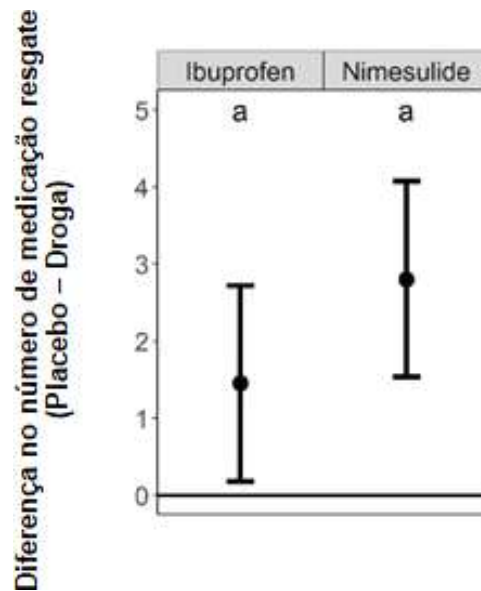
Legenda: Cada pointplot representa o efeito médio ao longo do tempo e seus respectivos intervalos de confiança 95%. Valores seguidos por letras diferentes são significativamente diferentes. Generalized Estimation Equations seguido pelo teste de Tukey para comparação dos pares ($p < 0,05$).

Tabela 2 - Quantidade de medicamentos de resgate dos grupos de estudo.

Grupos de estudo	Medicação Resgate		
	média \pm d.p.	mediana	intervalo (min – max)
Grupo Ibuprofeno			
Ibuprofeno	4,40 \pm 1,78	3	0 – 6
Placebo	2,95 \pm 2,08	4	0 – 9
Grupo Nimesulida			
Nimesulida	2,35 \pm 1,42	2,5	0 – 5
Placebo	5,15 \pm 1,87	5	0 – 10

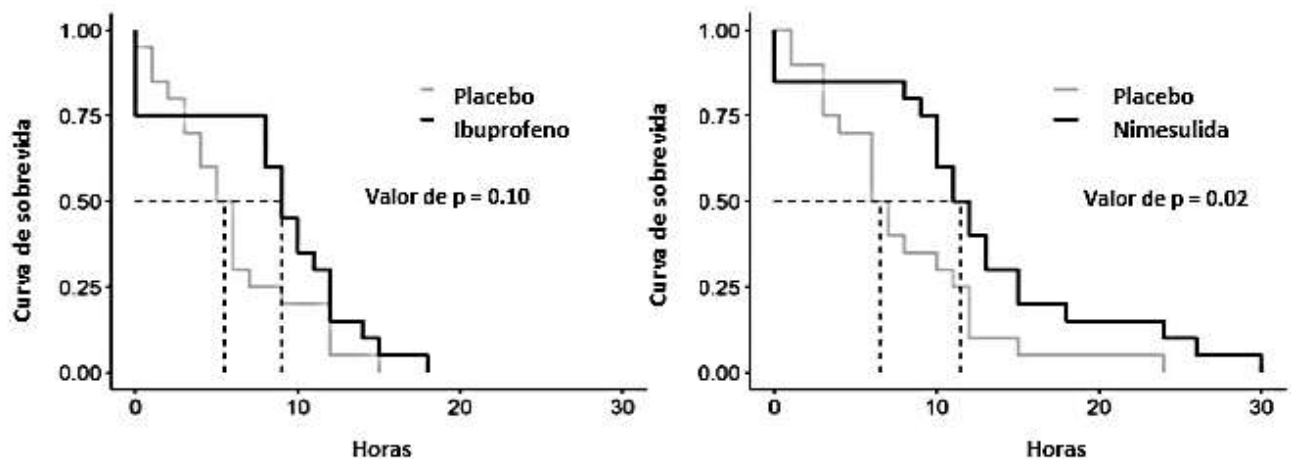
Legenda: Diferença entre as diferenças placebo - medicamento teste: $p = 0,09$.

Figura 4 - Comparações entre ibuprofeno e nimesulida em relação a quantidade de medicação resgate.



Legenda: Cada pointplot representa a diferença média da diferença placebo - medicamento teste e seus respectivos intervalos de confiança 95%. Teste t de Student ($p = 0,09$).

Figura 5 - Dinâmica temporal da medicação resgate através de curvas de sobrevida.



Legenda: Comparações entre placebo e medicamento teste em cada grupo através do teste Mantel-Cox.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle eficaz da dor é um componente essencial e desafiador da prática odontológica. Nesse sentido, a analgesia preemptiva é um método que vem sendo utilizado em diversos procedimentos odontológicos, a fim de minimizar os efeitos negativos da algia nas intervenções, principalmente cirúrgicas. Acreditamos que o acolhimento oferecido aos pacientes, no monitoramento pós-operatório é uma importante ferramenta para o manejo, segurança e bem-estar dos mesmos. Em relação aos ensaios clínicos inseridos na temática da analgesia preemptiva, os resultados demonstraram que o uso das drogas teste (paracetamol, cetoprofeno, ibuprofeno, nimesulida e dexametasona) 1 hora antes dos procedimentos cirúrgicos revelou efeito seguro e significativo na redução da dor pós-operatória geral em todos os momentos avaliados, com menor necessidade de uso de medicação de resgate e, quando necessário, o tempo de uso foi menor quando comparado protocolo placebo. Sendo que no ensaio clínico realizado na proposta 1, ibuprofeno e a nimesulida mostraram maiores efeitos preemptivos gerais benéficos no controle da dor, enquanto no protocolo 2, entre os medicamentos teste (ibuprofeno x nimesulida) e o placebo demonstraram que o nimesulida apresentou melhor efeito analgésico médio ao longo das horas, e nas comparações intergrupos mostraram que ibuprofeno e nimesulida apresentaram efeitos semelhantes estatisticamente ($p < 0,001$) no controle da dor na primeira hora pós-operatória, sexta e na décima segunda. Assim, avaliado caso a caso, considerando as questões inerentes a cada paciente, o uso preemptivo do ibuprofeno e da nimesulida pode ser considerado adjuvantes benéficos para o controle da dor

pós-operatória em cirurgias periodontais a retalho e em exodontias de terceiros molares impactados.

REFERÊNCIAS

1. ALBUQUERQUE, A. F. M. *et al.* Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF- α and IL-1 β in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 46, n. 12, p. 1615-1625, 2017.
2. ASADI, H. K.; JAMALPOUR, M. R.; SAEEDI, A. Clinical trial of combination of acetaminophen, ibuprofen and caffeine on pain relief and analgesic use after impacted lower third molar surgery. **Shiraz E Medical Journal**, v. 18, n. 7, 2017.
3. AU, A. H. *et al.* The efficacy and clinical safety of various analgesic combinations for post-operative pain after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 10, n. 6, p. e0127611, 2015.
4. AZNAR-ARASA, L. *et al.* Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal: a randomized controlled trial. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 41, n. 8, p. 1005-1009, 2012.
5. BARBALHO, J. C. *et al.* Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 46, n. 2, p. 236-242, 2017.
6. BRAIN, P. *et al.* Onset of analgesia and efficacy of ibuprofen sodium in postsurgical dental pain: a randomized, placebo-controlled study versus standard ibuprofen. **The Clinical journal of pain**, v. 31, n. 5, p. 444, 2015.
7. CETIRA FILHO, E. L. *et al.* Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: A systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 3, p. 293-307, 2020.
8. CHAVARRIA, V. *et al.* The placebo and nocebo phenomena: their clinical management and impact on treatment outcomes. **Clinical therapeutics**, v. 39, n. 3, p. 477-486, 2017.

9. CHUGH, A. *et al.* Submucosal injection of dexamethasone and methylprednisolone for the control of postoperative sequelae after third molar surgery: randomized controlled trial. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 47, n. 2, p. 228-233, 2018.
10. COSTA, F. W. G. *et al.* Does the preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce postoperative pain in surgical removal of third molars? A meta-analysis of randomized clinical trials. **Anesthesia progress**, v. 62, n. 2, p. 57-63, 2015.
11. CRILE, G. W. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). **The Lancet**, v. 182, n. 4688, p. 7-16, 1913.
12. DAHL, J. B. *et al.* The effect of pre-versus postinjury infiltration with lidocaine on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. **Pain**, v. 53, n. 1, p. 43-51, 1993.
13. DAS, R. *et al.* Comparative evaluation of analgesic and anti-inflammatory efficacy of ibuprofen and traumeel after periodontal flap surgery: A randomized triple-blind clinical trial. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 23, n. 6, p. 549, 2019.
14. DEMIRBAS, A. E. *et al.* Does single-dose preemptive intravenous ibuprofen reduce postoperative pain after third molar surgery? A prospective, randomized, double-blind clinical study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 77, n. 10, p. 1990-1997, 2019.
15. DIONNE, R. Preemptive vs preventive analgesia: which approach improves clinical outcomes?. **Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)**, v. 21, n. 1, p. 48, 51-4, 56, 2000.
16. DEMIRBAS, A. E. *et al.* Does single-dose preemptive intravenous ibuprofen reduce postoperative pain after third molar surgery? A prospective, randomized, double-blind clinical study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 77, n. 10, p. 1990-1997, 2019.

17. FALCI, S. G. M. *et al.* Preemptive effect of dexamethasone in third-molar surgery: a meta-analysis. **Anesthesia progress**, v. 64, n. 3, p. 136-143, 2017.
18. FAVARINI, V. T. *et al.* Is dipyron effective as a preemptive analgesic in third molar surgery? A pilot study. **Oral and maxillofacial surgery**, v. 22, n. 1, p. 71-75, 2018.
19. GIORGETTI, A. P. O. *et al.* Preemptive and postoperative medication protocols for root coverage combined with connective tissue graft. **Brazilian dental journal**, v. 29, n. 1, p. 23-29, 2018.
20. GOTTSCHALK, Allan; SMITH, David S. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. **American family physician**, v. 63, n. 10, p. 1979, 2001.
21. HELLER, G. Z.; MANUGUERRA, M.; CHOW, R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. **Scandinavian journal of pain**, v. 13, n. 1, p. 67-75, 2016.
22. HUPP, J. R.; TUCKER, M. R.; ELLIS, E. **Contemporary Oral and maxillofacial surgery**, ed St Louis, Elsevier Health Sciences, 2009.
23. IQBAL, N. *et al.* Double-blind randomized placebo-controlled clinical trial of efficacy of preoperative diclofenac sodium in the control of post-endodontic pain. **Journal of Dental Specialities**, v. 7, n. 1, p. 6-8, 2019.
24. ISOLA, G. *et al.* Evaluation of the efficacy of celecoxib and ibuprofen on postoperative pain, swelling, and mouth opening after surgical removal of impacted third molars: A randomized, controlled clinical trial. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 48, n. 10, p. 1348-1354, 2019.
25. KELLY, D. J.; AHMAD, M.; BRULL, S. J. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. **Canadian journal of anaesthesia**, v. 48, n. 10, p. 1000-1010, 2001.
26. KONUGANTI, K.; MANI RANGARAJ, A. E. Pre-emptive 8 mg dexamethasone and 120 mg etoricoxib for pain prevention after

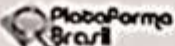
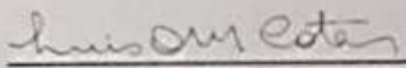

- periodontal surgery: A randomised controlled clinical trial. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 19, n. 4, p. 474, 2015.
27. LALEMAN, I. et al. Subgingival debridement: end point, methods and how often?. **Periodontology 2000**, v. 75, n. 1, p. 189-204, 2017.
28. LIMA, T. C. et al. Pre-emptive effect of dexamethasone and diclofenac sodium associated with codeine on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth, randomized, triple-blind, controlled clinical trial. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 76, n. 1, p. 60-66, 2018.
29. MAYHEW, D.; MENDONCA, V.; MURTHY, B. V. S. A review of ASA physical status—historical perspectives and modern developments. **Anaesthesia**, v. 74, n. 3, p. 373-379, 2019.
30. MEDEIROS-ALBUQUERQUE, A. F. et al. RT-qPCR study of COX-1 and-2 genes in oral surgical model comparing single-dose preemptive ibuprofen and etoricoxib: A randomized clinical trial. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 12, n. 4, p. e371, 2020.
31. MENG, T. et al. Preemptive analgesia with loxoprofen sodium orally in extraction of impacted teeth. **Beijing da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Peking University. Health Sciences**, v. 50, n. 1, p. 165-169, 2018.
32. MOJSA, Izabela M. et al. Pre-emptive analgesic effect of lornoxicam in mandibular third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 46, n. 5, p. 614-620, 2017.
33. MOORE, R. A. et al. Mean analgesic consumption is inappropriate for testing analgesic efficacy in post-operative pain: analysis and alternative suggestion. **European Journal of Anaesthesiology| EJA**, v. 28, n. 6, p. 427-432, 2011.
34. NEYCHEV, D.; CHENCHEV, I.; SIMITCHIEV, K. Analysis of postoperative pain after extraction of impacted mandibular third molars and administration of preemptive analgesia. **Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers**, v. 23, n. 3, p. 1697-1701, 2017.

35. ONG, C. K. S. et al. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clinical medicine & research**, v. 5, n. 1, p. 19-34, 2007.
36. PELL, G. J. Impacted mandibular third molars: classification and modified techniques for removal. **Dent Digest**, v. 39, p. 330-338, 1933.
37. PEREIRA, G. M. et al. Effect of preemptive analgesia with ibuprofen in the control of postoperative pain in dental implant surgeries: A randomized, triple-blind controlled clinical trial. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 12, n. 1, p. e71, 2020.
38. PERES, M. F. S. et al. Steroidal and non-steroidal cyclooxygenase-2 inhibitor anti-inflammatory drugs as pre-emptive medication in patients undergoing periodontal surgery. **Brazilian dental journal**, v. 23, n. 6, p. 621-628, 2012.
39. POUCHAIN, E. C. et al. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 44, n. 7, p. 876-884, 2015.
40. RAINSFORD, K. D. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. **Nimesulide—a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. Curr Med Res Opin**, v. 22, p. 1161-70, 2006.
41. RODRIGUES, Éwerton Daniel Rocha et al. Effect of preemptive dexamethasone and etoricoxib on postoperative period following impacted third molar surgery—a randomized clinical trial. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, v. 24, n. 6, p. e746, 2019.
42. SALAZAR, Esmeralda et al. Eficacia analgésica del Nimesulide en el dolor periodontal postoperatorio. **Acta Odontológica Venezolana**, v. 40, n. 1, p. 21-25, 2002.
43. SIMONE, José Leonardo et al. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. **Brazilian oral research**, v. 27, n. 3, p. 266-271, 2013.

44. SIMONETTI, Taíse. Comparação de diferentes incisões no pós-operatório de cirurgia de terceiro molar inferior retido: resultados preliminares. 2018.
45. SRIVASTAVA, Amit Kumar et al. Comparative study for effectiveness of preemptive analgesia on postoperative pain and swelling following gingivectomy. **IP International Journal of Periodontology and Implantology**, v. 5, n. 1, p. 25-28, 2020.
46. STEFFENS, J. P. et al. Preemptive dexamethasone and etoricoxib for pain and discomfort prevention after periodontal surgery: A double-masked, crossover, controlled clinical trial. **Journal of periodontology**, v. 81, n. 8, p. 1153-1160, 2010.
47. STEFFENS, J. P.; SANTOS, F. A.; PILATTI, G. L. The use of etoricoxib and celecoxib for pain prevention after periodontal surgery: a double-masked, parallel-group, placebo-controlled, randomized clinical trial. **Journal of periodontology**, v. 82, n. 9, p. 1238-1244, 2011.
48. TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of periodontology**, v. 89, p. S159-S172, 2018.
49. ESQUIVEL VELÁSQUEZ, G. C.; SANTA CRUZ, L. A.; ISIRDIA ESPINOZA, M. A. Ketoprofen is more effective than diclofenac after oral surgery when used as a preemptive analgesic: a pilot study. **Journal of Oral & Facial Pain & Headache**, v. 28, n. 2, 2014.
50. ZHANG, Jianxing et al. Photodynamic therapy versus systemic antibiotic for the treatment of periodontitis in a rat model. **Journal of periodontology**, v. 90, n. 7, p. 798-807, 2019.
51. ZHU, X. Efficacy of preemptive analgesia versus postoperative analgesia of celecoxib on postoperative pain, patients' global assessment and hip function recovery in femoroacetabular impingement patients underwent hip arthroscopy surgery. **Inflammopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 131-137, 2020.

ANEXOS

ANEXO A - Registro da pesquisa na plataforma brasil

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa Avaliação da Eficácia de Diferentes Protocolos de Anestesia Preemptiva em Cirurgias Odontológicas			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 60			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Luís Otávio de Miranda Cota			
6. CPF: 001.211.400-52		7. Endereço (Rua, n.º): MONTEVIDEO SION 193 ao 402 BELO HORIZONTE MINAS GERAIS 30315960	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (31) 3285-1935	10. Outro Telefone:
11. Email: luscota@ufmg.br			
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>20</u> , <u>12</u> , <u>2012</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Universidade Federal de Minas Gerais		13. CNPJ: 17.217.985/0027-43	14. Unidade/Orgão: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
15. Telefone: (31) 3409-6410		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: <u>Robsona Rogel Ribeiro da Costa</u>		<u>631.008.090-15</u>	
Cargo/Função: <u>Vice-Reitora</u>			
Data: <u>08</u> , <u>01</u> , <u>2018</u>		 Assinatura <small>UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais Inscrição UFMG 13450 Vice-Diretora da Faculdade de Odontologia/UFMG</small>	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

ANEXO B - Aprovação do comitê de ética em pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da Eficácia de Diferentes Protocolos de Analgesia Preemptiva em Cirurgias Odontológicas

Pesquisador: Luis Otávio de Miranda Cola

Area Temática:

Versão: 3

CAAE: 83534618.5.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.793.885

Apresentação do Projeto:

Esta emenda ao projeto de pesquisa solicita inclusão de participantes não previstos no desenho inicial, com inclusão de pacientes em cirurgia para implante dentário.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme informado pelos pesquisadores:

*Objetivo Primário:

- Avaliar e comparar a eficácia de diferentes protocolos no controle da dor e em pós-operatórios em cirurgias odontológicas.

Objetivo Secundário:

- Avaliar e comparar a eficácia da administração do paracetamol, ibuprofeno; nimesulida; cetoprofeno e Dexametasona (medicamentos testes) no controle da dor pós-operatória em cirurgias a retalho periodontal e exodontia de 3^{os} molares.- Avaliar a presença de edema nos grupos testes*.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Considera-se que os riscos e benefícios de inclusão de outro grupo de participantes (pacientes em cirurgia para implante dentário) são equivalentes aos grupos já previstos anteriormente. Prevalece, portanto, a redação dos riscos e benefícios do parecer de número 2.616.550.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@ppq.ufmg.br

Continuação do Parecer 2.743.885

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Equivalentes ao parecer de número 2.616.550.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Considerados adequados no parecer de número 2.616.550.

Recomendações:

Sem maiores recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprova-se a emenda ao projeto de pesquisa "Avaliação da Eficácia de Diferentes Protocolos de Analgesia Preemptiva em Cirurgias Odontológicas", do pesquisador responsável Luis Otávio de Miranda Cota.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_117332_1_E1.pdf	14/07/2018 00:58:01		Aceito
Outros	Parecer_Mestrado_Assinado.pdf	13/07/2018 11:49:39	Luis Otávio de Miranda Cota	Aceito
Outros	projeto_mestrado.pdf	13/07/2018 11:46:19	Luis Otávio de Miranda Cota	Aceito
Outros	835346185parecerassinado.pdf	24/04/2018 10:13:32	Vivian Resende	Aceito
Outros	835346185parecerassinado.pdf	24/04/2018 10:13:32	Vivian Resende	Aceito
Outros	835346185aprovacaoassinada.pdf	24/04/2018 10:13:22	Vivian Resende	Aceito
Outros	835346185aprovacaoassinada.pdf	24/04/2018 10:13:22	Vivian Resende	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_AS_PENDENCIA S.pdf	16/04/2018 21:44:57	Luis Otávio de Miranda Cota	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6027 2ª Ad. S: 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@ppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.793.885

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/04/2018 16:46:54	Luis Otávio de Miranda Cota	Aceito
Cronograma	Cronograma.odt	19/01/2018 16:46:34	Luis Otávio de Miranda Cota	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_doutorado.pdf	19/01/2018 16:34:22	Luis Otávio de Miranda Cota	Aceito
Parecer Anterior	Arquivo.pdf	19/01/2018 16:32:43	Luis Otávio de Miranda Cota	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	19/01/2018 16:27:23	Luis Otávio de Miranda Cota	Aceito
Outros	835346185emendaassinad.pdf	01/08/2018 09:37:01	Vivian Resende	Aceito
Outros	835346185pareceremassinado.pdf	01/08/2018 09:37:11	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 01 de Agosto de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Acl. Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@proq.ufmg.br

ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: "Avaliação da Eficácia de Diferentes Protocolos de Analgesia Preemptiva em Cirurgias Odontológicas".

Natureza da pesquisa: O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade avaliar e comparar a eficácia da administração de diferentes medicamentos pré-operatórios no controle da dor e edema (Inchaço) pós-operatórios em cirurgias odontológicas.

- 1. Participantes da pesquisa:** Serão avaliados pacientes que necessitem de cirurgia periodontal a retalho, bilaterais ou exodontia de terceiros molares inferiores bilaterais, encaminhados para tratamento na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais.
- 2. Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo, o Sr(a) permitirá que os pesquisadores realizem avaliações clínicas e laboratoriais específicas. O Sr(a) tem liberdade de se recusar a participar em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa ao pesquisador e, se necessário, ao Comitê de Ética em Pesquisa.
- 3. Sobre a coleta de dados:** Serão coletados dados clínicos e informações relacionadas aos protocolos de analgesia preemptiva testados, o uso das medicações, por meio de fichas padronizadas e escalas específicas. Esta coleta ocorrerá durante o atendimento clínico na Faculdade de Odontologia da UFMG.
- 4. Riscos e desconforto:** A participação nesta pesquisa pode oferecer riscos considerados, de acordo com a Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, maior que o mínimo, que são aquelas em que as probabilidades de afetar o indivíduo são significantes, uma vez que serão administrados por via oral alguns medicamentos e como informado na própria bula, existe a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos, desconfortos no uso e hipersensibilidade a fórmula e alergias. Caso isso ocorra, o paciente deverá relatar ao pesquisador responsável e será suspensa imediatamente a medicação.
- 5. Confidencialidade:** todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores terão conhecimento dos dados pessoais. Na apresentação dos resultados dessa pesquisa, sua identificação será preservada.
- 6. Benefícios:** Esperamos que este estudo traga informações relevantes sobre a analgesia preemptiva, principalmente no que diz respeito a um maior conforto para os pacientes frente as necessidade de intervenções traumáticas.
- 7. Pagamento:** O Sr(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar da pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto, preencha por favor os itens que seguem abaixo.

Consentimento livre e esclarecido

Eu, _____, RG _____, em pleno gozo de minhas faculdades mentais, tendo em vista os itens acima apresentados, manifesto de forma livre e esclarecida meu consentimento em participar da pesquisa "Avaliação da Eficácia de Diferentes Protocolos de Analgesia Preemptiva em Cirurgias Odontológicas". Afirmando que fui devidamente informado(a) sobre a finalidade e objetivos da pesquisa, sobre a preservação da minha imagem e quanto ao destino dos dados coletados. Li e entendi as informações fornecidas. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Autorizo a coleta de dados e a utilização das amostras neste projeto de pesquisa. Sei que posso desistir a qualquer momento. Eu, voluntariamente, concordo que poderei ter acesso a minha ficha clínica, resultados de exames clínicos e laboratoriais que fazem parte desta pesquisa, mas que os mesmos ficarão sob a guarda da Instituição e do pesquisador responsáveis e poderão ser usados para fins de ensino, pesquisa e publicações, garantindo meu direito de não identificação.

Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas e eu recebi uma cópia deste Termo de Consentimento.

Belo Horizonte, _____/_____/_____.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura do participante da pesquisa

Pesquisadora: Bianca Fernanda Espósito Santos

Faculdade de Odontologia UFMG – Av. Antônio Carlos, 6627 – Pampulha – Tel.: (31) 3409-2412

Comitê de Ética na Pesquisa COEP UFMG – Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II, 2º andar. Tel.: (31)3409-4592.

ANEXO D – Ficha de avaliação de dor no pós-operatório

Nome: _____

A Escala Visual Analógica – EVA é um instrumento importante para verificarmos a evolução do paciente durante o tratamento e mesmo a cada atendimento, de maneira mais fidedigna.

O paciente deverá informar abaixo o grau de dor sentido em que 0 significa **ausência total de dor** e 10 o nível de **dor máxima** suportável.

Informar a intensidade da dor conforme ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA

Escala Visual da Dor



Intensidade - _____

Data

Assinatura e Carimbo do CD

ANEXO E – Ficha de avaliação de edema no pós-operatório



PROJETO DE PESQUISA
ANALGESIA PREEMPTIVA



PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA CONTROLE POS-OPERATORIO – DOMICILIAR

Nome: _____
 RG. n° _____ Órgão Expedidor _____
 CPF n° _____
 Sexo _____
 Naturalidade _____ Nacionalidade _____
 Estado Civil _____ Profissão _____
 Telefone: _____ Cel: _____ E-mail: _____
 Endereço Residencial _____

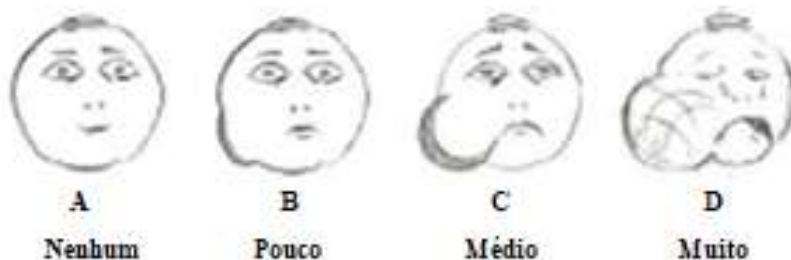
ESCALA VISUAL DE EDEMA

Assinale a carinha correspondente ao inchaço percebido:

ACOMPANHAMENTO: 24h; 48h; 72h; 7 Dias

____/____/____

Data



ANEXO F - Artigo científico I

Versão em língua inglesa

Aceito para publicação na revista Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery

Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical removal of impacted third molars: a triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial

Abstract

Purpose: This randomized controlled clinical trial aimed to evaluate the preemptive effects of acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide or dexamethasone on postoperative pain and edema in the surgical removal of impacted third molars.

Materials and Methods: Participants underwent bilateral surgeries at 2 different times and were randomly given the test drug or placebo (split-mouth). Postoperative pain, edema and rescue medication were evaluated at different times. Study power was >80% for the observed effect size in the crossover repeated measures design. Differences between test drug and placebo were the response variable. Generalized Estimation Equation models were adjusted for each outcome. **Results:** Sample comprised 5 groups (n=20 each). Ibuprofen and nimesulide showed higher overall effects on pain scores over time, with no differences between them ($p=0.557$). Acetaminophen showed significantly lower overall effects in edema control over time, when compared to other test drugs, that showed similar effects. Lower quantity of rescue medication were also observed for ibuprofen and nimesulide, with no differences between them ($p=0.999$). **Conclusion:** Ibuprofen and nimesulide showed beneficial overall preemptive effects. Hence, in the decision-making process for preemptive analgesia in impacted third molar surgeries,

ibuprofen and nimesulide should be considered on a case-by-case basis as the drugs of choice.

Keywords: analgesia; dexamethasone; ibuprofen; nimesulide; molar, third; surgery, oral.

Introduction

One of the most common and routine surgical procedures in the field of oral and maxillofacial surgery is the removal of third molar performed by dental surgeons (*Shoshani-Dror et al. 2018*). Due to the injury of surrounding tissues, this procedure can result in postoperative complications, mostly related to inflammation. It includes pain, edema and trismus at the extraction site, as well as general oral dysfunction during the healing phase (*Bouloux et al. 2007, Cho et al. 2013*). Postoperative pain is usually moderate to severe, has fast onset and can last over a week (*Vaghela et al. 2020*). Although transient, these complications result in discomfort and significant morbidity, being a source of anxiety and impacting the patients' quality of life (*Duarte-Rodrigues et al. 2018, Falci et al. 2017*).

Consequently, it is of great interest to minimize these complications in order to improve patient comfort and satisfaction, and also to reduce additional follow-up visits (*Cho et al. 2013*). Precise surgical technique and perioperative strategies, including preemptive analgesia, can minimize the frequency and severity of these complications and reduce the need of postoperative medication (*Bouloux et al. 2007, Falci et al. 2017*). Reduction of postoperative pain is an important function of the health professional, also justified from socioeconomic perspectives (*Sittl et al. 2013*).

Preemptive analgesia is an important concept in strategies for postoperative pain control. It is defined as intervention procedures preceding surgery for the purpose of preventing or decreasing postsurgical pain. It focuses on pain control by prevention of central sensitization and chronic neuropathic pain (*Sittl et al. 2013, Vadivelu et al. 2014*). It is

important to emphasize the timing of preemptive analgesia in which it is an antinociceptive treatment given prior to the incisional and inflammatory injuries, being it the onset of nociceptive stimulus (*Vadivelu et al. 2014*). *Crile (1913)* was the pioneer of the concept of preemptive analgesia, and its concept has broadly expanded (*Katz et al. 2011*). However, the efficacy of preemptive analgesia remains controversial (*Penprase et al. 2015*).

Outcomes of the clinical effectiveness of preemptive analgesia is also a controversial topic in the surgical removal of third molars, with diverse results (*Costa et al. 2015*). Different studies evaluating the preemptive effects of several classes of analgesics, nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents have been published with diverse methodological aspects (*Simone et al. 2013, Au et al. 2015, Costa et al. 2015, Falci et al. 2017, Lima et al. 2018, Favarini et al. 2018, Cetira Filho et al. 2020*) and showed distinctive efficacy on clinical outcomes.

In this scenario, further studies are necessary in order to provide additional information about the preemptive effects of different classes of drugs on the postoperative clinical outcomes of third molar surgical removal (*Favarini et al. 2018, Cetira Filho et al. 2020*). This will help clinicians in their choices of prescribing preemptive agents in the clinical setting.

Hence, the aim of the present study was to evaluate the efficacy of the preemptive administration of acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide and dexamethasone in post-operative pain and edema control, as well as rescue medication consumption, after surgical removal of lower impacted third molars.

Materials and Methods

Study design and ethical considerations

The present triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial comprised 5 groups according to the test drug to be used: acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide and dexamethasone. Sample size was based on the studies included in the systematic review from *Falci et al. (2017)*, and a minimum number of 15 individuals per group was determined to be necessary. All participants underwent bilateral surgical removal of impacted mandibular third molars, in distinct interventions at 2 different time points for each left and right sides, being each intervention randomly assigned to the test drug or placebo (split-mouth design within each group).

The present study was approved by the Ethics Research Committee from the Federal University of Minas Gerais – COEP/UFMG (protocol #CAAE83534618.5.0000.5149) in accordance with the Helsinki Declaration and also in compliance with the CONSORT guidelines. Prior to selection, oral and written explanations regarding the research protocol and the aims of the study were given to all eligible participants. All participants provided a written informed consent before enrolling in the present study. Individual's rights were protected at all times. The study was also registered at the Brazilian Clinical Trials Registry [ensaiosclinicos.gov.br (register #RBR-4b5dsg)].

Sampling strategy and eligibility criteria

All participants were selected from individuals who sought care at the Faculty of Dentistry of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – Brazil, from January / 2019 to October / 2019. During this period, 376 individuals were evaluated for eligibility. After applying the inclusion and exclusion criteria, 100 individuals were determined to be eligible and enrolled in the study. A flowchart of the sampling strategy and study procedures are presented in Figure I.

The study included individuals aged 18 to 35 years, in good general health (ASA I or II according to the American Academy of Anesthesiology) (*Mayhew et al. 2019*), with no current signs or symptoms of pain or any oral infectious and/or inflammatory process. All

participants had bilaterally symmetric and asymptomatic impacted mandibular third molars in class IIB position (*Pell & Gregory 1933*), who required surgical removal.

Participants were excluded from the study if they have any of the following conditions: smokers; pregnant and lactating women; history of kidney, liver, respiratory or cardiovascular problems; history of hypersensitivity to the drugs to be prescribed in the study; use of drugs with analgesic and/or anti-inflammatory properties as well as any drug that could alter perception of pain, in the period of 15 days prior to surgery; history of abuse of alcohol or illicit drugs. In addition, all cases in which the duration of surgery or the number of anesthetic cartridges exceeded the average standardized time or number, or those who presented trans or postoperative complications, were excluded from the study.

Study groups and test drug protocols

Sample was divided in 5 groups ($n = 20$), according to the test drug to be orally administered, 1 hour before surgery: group 1 – acetaminophen 1000mg (Excedrin® - Novartis Biociências S.A., São Paulo, Brazil); group 2 – ibuprofen 600 mg (Alivium® - MANTECORP Indústria Química e Farmacêutica Ltda, São Paulo, Brazil); group 3 – ketoprofen 100 mg (Profenid® - Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, São Paulo, Brazil); group 4 – nimesulide 100 mg (Cimelide® - CIMED Indústria de Medicamentos Ltda, Minas Gerais, Brazil); group 5 – dexamethasone 4 mg (Decadron® - Aché Laboratórios Farm. S.A., São Paulo, Brazil).

In each study group, a split-mouth design was used. Thus, for each surgical intervention (right or left sides), the test drug of the respective group or the placebo were randomly assigned. The placebo was supplied in capsules similar to the test drug (Lenza Farmacêutica LTDA, Belo Horizonte, Brazil). It is important to note that the preemptive medication (test drug or placebo) was always administered to the patient by the

researchers 1 hour before each surgical intervention. All drugs used in the present study were conditioned in white capsules.

Randomization and masking

Participants were randomized as to the therapeutic protocol that would be administered in the first surgery (test drug or placebo), and as to the side to be operated on in the first surgery (right or left side). The second surgery, therefore, would be performed on the contralateral side and with the split-mouth design drug counterpart.

Randomization was performed by one of the researchers (BFES) using a non-probability sequential method, that is, eligible cases were consecutively drawn to each study group. The process was carried out sequentially by stratified randomization, initially consisting of 100 sealed brown envelopes for identification of the group (test drug), which were shuffled, numbered and placed in sequential order. For each new participant, a subsequent numbered envelope was opened. Continuously to the definition of the study group, the side to be operated and the initial use of placebo or test drug for that intervention was drawn following the same process.

It was ensured that the patient, the main researcher, the surgeon, and the statistician were unaware of study groups and the medication to be used at each surgical intervention.

Surgical procedures

All surgical procedures were performed by 2 trained oral and maxillofacial surgeons (AACPJ and AVAA), following standardized surgical protocols at the 2 interventions.

Initially, all patients underwent extra oral antisepsis with 2% chlorhexidine for 1 minute. Subsequently, the operative period started with local infiltrative anesthesia [2% lidocaine with epinephrine 1:100,000 (Alphacaína® DFL Indústria e Comércio S.A., Rio de Janeiro, Brazil)]. The number of anesthetic cartridges were recorded, not exceeding 4.

To prevent confounding effects, long-acting agents were not used. Then, a full-thickness mucoperiosteal flap was elevated, followed by osteotomy under irrigation with 0.9% sterile saline, as well as odontectomy, when indicated, to deliver the tooth. Toileting of the cavity and suture with 5.0 nylon thread was done. The elapsed time of the surgical procedure was recorded, which was started at the time of the anesthetic administration and completed at the placement of the last suture.

An interval time of at least 30 days was respected between the first and second surgeries for all patients, to ensure that the healing process did not interfere with preemptive analgesia and pain perception in the second intervention (*Favarini et al. 2018, Lima et al. 2018*).

Postoperative instructions and data collection

During surgical intervention, data on time duration, number of anesthetic cartridges, amount of saline solution for irrigation and any eventualities were recorded. At the end of each intervention, all patients received standardized postoperative instructions (local hemostatic measures, oral hygiene, food and physical effort restriction), verbally and written.

In addition, acetaminophen 750mg tablets were made available for each patient as rescue medication (*Cetira Filho et al. 2020*). It is a safe drug that does not affect peripheral inflammation, coagulation time, platelet aggregation, or neutrophil defense (*Falci et al. 2017*). In cases of postoperative pain, participants were instructed to take it as needed, whenever considerable pain was felt according to their judgment. An interval time of 6 hours should be respected between intakes. All information on this regard should be annotated. They also received recommendations to avoid using any other medication that was not provided in the study protocol and, should it occur, they should report it to the researchers.

Pain, edema and rescue medication use were the main evaluated postoperative outcomes. Occurrence and intensity of pain were measured through a visual analogue scale (VAS) (Heller *et al.* 2016) at different postoperative times: 1, 6, 12, 24, 48 and 72 hours (T1, T6, T12, T24, T48 and T72, respectively). This scale consists itself of a line usually 100mm long with descriptors on each end being the left end “painless (0)” and the right end “worst pain imaginable (10)”. Participants were instructed to mark their perception of pain on the scale at each assessment time on a separate form.

Facial contour was evaluated in the immediate preoperative time and the occurrence and intensity of edema was evaluated through a visual edema scale (Adde *et al.* 2012) at different postoperative times: 1, 2, 3 and 7 days (T1, T2, T3 and T7, respectively). This scale consists itself of 4 facial drawings corresponding to “none”, “slight”, “average” and “much” edema.

The need, quantity and timing of the use of rescue medication was also recorded on specific forms.

Statistical analysis

Descriptive analyses were first performed for study groups characterization and mean values, absolute and relative frequencies were provided, when appropriate. For quantitative variables, groups were compared through ANOVA with Tukey post hoc test for pairwise comparisons. Assumptions of normality and homocedasticity were graphically tested. For qualitative variables, groups were compared through the Chi-squared test.

Initially, differences between test drug and placebo for the same individual within each group and for each evaluation time were calculated following the paired sample/repeated measures design (split-mouth). These differences were used as the response variables for each study outcome (pain, edema and rescue medication).

In order to test these differences (intragroup comparisons between test drug and placebo over time; and intergroup comparisons among test drugs at different examination times), a separated Generalized Estimation Equation model were adjusted for each outcome variable, and both the test drug and the examination time, together with the interaction between these two variables, were used as predictors. For each variable measured over time, a compound symmetry correlation structure was used. After fitting the models, the main effects of predictors and interactions were tested. Pairwise comparisons were performed through the Tukey's honest significance test.

In addition, survival curves and the median survival time for rescue medication were calculated for each test drug and placebo within each group. Survival curves were drawn by the Kaplan-Meier method and differences between curves were determined through the Mantel-Cox test.

A post hoc study power analysis for the observed effect size (differences among groups), based on computer simulations (*Green & MacLeod 2016*) was assessed considering pain score as the primary outcome. Study power was calculated for two sources of variation: 1) differences between placebo and test drug within each group – first considering all 5 groups and then removing them one by one, the estimated power achieved values from 85.3% to 100.0%; 2) differences among groups – considering each test drug and each examination time, the estimated power achieved values higher than 90.0%.

All analyses were performed with statistical software (R Software version 3.6.1 – R Core Team, 2019, Vienna, Austria – www.R-project.org/). Results were determined to be significant if $p < 0.05$.

Results

The present study evaluated 100 individuals [40 males and 60 females; mean age 22.4 ± 2.9 years old (17 – 30)] undergoing 200 surgical removal interventions of lower

third molars. The overall surgery duration time was 18.8 ± 4.8 (7 – 30) minutes and the overall number of anesthetic cartridges used during the procedures was 2.3 ± 0.46 (1.5 – 4) units.

Table 1 presents characteristics of study groups in relation to age, sex, and operative variables of interest. No significant differences were observed regarding age, sex, surgery duration time, number of anesthetic cartridges used and odontotomy.

Pain scores evaluated through the VAS scale at different examination times are presented in Table 2. The temporal dynamics of pain score variations is shown in Figure 2. Intragroup comparisons of the mean differences between test drug and placebo demonstrated that ibuprofen showed better outcome results with higher preemptive effects on pain control over time, with mean differences significantly different from zero, at all examination times, except from T48. In addition, nimesulide showed significant values at T6, T12, and T24 (Figure 2a). Intergroup comparisons showed that only ibuprofen and dexamethasone showed higher and similar effects at the immediate postoperative time (T1), when compared to the others. Moreover, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide and dexamethasone showed similar effects in pain control at T6 and T12, being that ibuprofen and nimesulide showed higher and similar effects at T12. It is interesting to note that all test drugs showed no significant differences at T24 and T48, but ibuprofen and dexamethasone showed higher and similar results at T72 (Figure 2a). P-values for intergroup comparisons over time is presented as supplemental material (Table 1s).

Intergroup comparisons of the overall mean effect in pain scores is presented in Figure 2b. It can be noted that ibuprofen showed better outcome results with the highest overall preemptive effect on pain control over time. Ibuprofen showed similar overall effects when compared to nimesulide ($p=0.557$), but higher overall effects when compared to dexamethasone ($p=0.009$). P-values for intergroup comparisons in relation to the overall preemptive effect is presented as supplemental material (Table 2s).

Edema scores evaluated through the visual edema scale of study groups at different examination times are presented in Table 3. The temporal dynamics of edema scores variations is shown in Figure 3. Intragroup comparisons of the mean differences between test drug and placebo demonstrated that ketoprofen showed higher preemptive edema control over time, with mean differences significantly different from zero at all examination times. In addition, all drugs showed significant values at T1 and T2 (Figure 3a). Intergroup comparisons showed that all test drugs, except from acetaminophen, showed similar effects in edema control at T1 and T2. It is interesting to note that all test drugs showed no significant differences at T3 and T7 (Figure 3a). P-values for intergroup comparisons over time is presented as supplemental material (Table 3s).

Intergroup comparisons among the overall mean effects in edema scores is presented in Figure 3b. It can be noted that acetaminophen showed significantly lower preemptive effects in edema control over time, when compared to the other test drugs. No differences were observed among ibuprofen, ketoprofen, nimesulide and dexamethasone. P-values for intergroup comparisons in relation to the overall preemptive effect is presented as supplemental material (Table 4s).

The temporal dynamics of rescue medication in study groups through survival curves is shown in Figure 4. Median time to the first intake of rescue medication of placebo were significantly lower when compared to the test drugs: acetaminophen (median time 5.5 hours; $p=0.03$), ibuprofen (median time 16.5 hours; $p<0.001$), ketoprofen (median time 8.0 hours; $p=0.04$), nimesulide (median time 28.5 hours; $p<0.001$) and dexamethasone (median time 17.0 hours; $p=0.002$).

The quantity of rescue medication of study groups is presented in Table 4. Intergroup comparisons in relation to mean difference in the quantity of rescue medication between test drug and placebo is shown in Figure 5. Lower differences were observed in the dexamethasone group, that is, dexamethasone and placebo required similar amount of rescue medication in relation to the other test drugs. Moreover, better and similar

outcome results were observed in the ibuprofen and nimesulide groups (ibuprofen x nimesulide $p=0.999$). It is important to state that higher differences were observed between ibuprofen and dexamethasone ($p<0.001$) and nimesulide and dexamethasone ($p<0.001$). P-values for intergroup comparisons in relation to the quantity of rescue medication is presented as supplemental material (Table 5s).

Discussion

The present study demonstrated a higher and similar overall preemptive effect of ibuprofen and nimesulide in the postoperative pain control, and a higher and similar overall preemptive effect of ibuprofen, ketoprofen, nimesulide and dexamethasone in the postoperative edema control. Moreover, the number of rescue medication were lower when ibuprofen and nimesulide were used as a preemptive agent. Therefore, in the decision-making process for preemptive analgesia in the surgical removal of lower impacted third molars, ibuprofen and nimesulide should be considered on a case-by-case basis as the drugs of choice.

Ibuprofen and nimesulide are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that have a non-selective mechanism of inhibition of the enzyme cyclo-oxygenase (COX), thereby blocking the formation of prostaglandins (from arachidonic acid) that are important in pain and inflammatory pathways (*Kim et al. 2020, Varrassi et al. 2020*).

It is noteworthy to state that, in relation to the selectivity for COX isoforms, ibuprofen and nimesulide acts on both COX-1 and COX-2 (*Cetira Filho et al. 2020*). It was hypothesized that there is a potential relationship between the efficacy of preemptive analgesia in third-molar surgery and the potency of the drug used to inhibit COX-2 (*Costa et al. 2015*).

All currently available NSAIDs have 3 common representative therapeutic effects, namely, an analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic effect; but also have 3 common representative adverse effects, specifically gastric damage, renal damage, and an antiplatelet function (*Kim et al. 2020*). Among NSAIDs, ibuprofen is considered to be the

safest and remains a mainstay in the analgesic armamentarium with a favorable safety profile (*Varrassi et al. 2020*). Additionally, as previously highlighted (*Ong et al. 2007, Cetira Filho et al. 2020*), shorter half-life NSAIDs, such as ibuprofen, it is preferable because it will result in a rapid onset of analgesia as well as higher peak effect and prolonged action in the postoperative period. Ibuprofen was associated with a modestly increased risk of hepatotoxicity, while nimesulide was associated with the highest risk (*Donati et al. 2016*). It is also important to note that nimesulide was withdrawn from some markets or was never marketed in some countries due to its hepatotoxicity. Although some restrictions regarding indications, maximum drug dosages and duration of therapy were established by some national regulatory agencies, the risk-benefit profile of the drug was considered to be favorable and positive (*Donati et al. 2016*).

Different studies evaluated the effects of preemptive analgesia with ibuprofen in different surgical procedures (*Gozeler et al. 2018, Mutlu and Ince 2019, Uribe et al. 2018*) and different dental procedures (*Kharouba et al. 2019, Pereira et al. 2020, Shirvani et al. 2017*), showing effective preemptive clinical outcomes. In addition, when evaluating ibuprofen as a preemptive agent in the surgical removal of third molars, studies used different administration routes or different drug combinations in comparison with different other drugs (*Albuquerque et al. 2017, Bauer et al. 2013, Demirbas et al. 2019, Gülnahar & Kupeli 2018*). Studies evaluating preemptive analgesia with nimesulide are available but scarcer (*Avelar et al. 2012, da Costa Araújo et al. 2012*), also with different designs. Differences among studies may difficult comparisons with the present study. The number of study groups and the sample size, the presence or absence of a placebo group, the split-mouth or the parallel design, drug concentration and the comparison with one or more test drugs are important study characteristics to be observed. The existence of methodological differences among the clinical trials hamper adequate comparative analysis (*Cetira Filho et al. (2020)*). Nevertheless, it is important to note that these studies showed significant preemptive effects of ibuprofen and nimesulide in accordance with

our findings. *Demirbas et al. (2019)* demonstrated that the preemptive use of intravenous ibuprofen resulted in less pain and a decrease in the requirement for rescue medication. Intravenous ibuprofen alone or in combination with dexketoprofen was determined to be more effective in limiting postoperative edema when compared to placebo (*Gülınahar & Kupeli 2018*). *Avelar et al. (2012)* showed that preemptive administration of nimesulide was effective in reducing postoperative pain and edema, and also required less rescue medication, when compared to meloxicam. Nimesulide and tramadol demonstrate similar preemptive analgesic effects when used in lower third molar surgeries (*da Costa Araújo 2012*).

The present study is also in accordance with *Aznar-Arasa et al. (2012)* that showed a significant positive preemptive effect of ibuprofen with reduction in postoperative pain and in the quantity of rescue medication, as well as with *Albuquerque et al. (2017)* that demonstrated that preemptive analgesia with ibuprofen or etoricoxib showed significant reductions in pain and edema. However, *Al-Sukhun et al. (2012)* indicated superior analgesic effect of celecoxib for postoperative pain control, when compared with ibuprofen. The preemptive analgesia with ibuprofen was also determined to be insufficient to produce clinical significant results when compared to placebo, whereas its association with dexamethasone provide better postoperative pain control and less consumption of rescue medication (*Bauer et al. 2013*).

It has been advocated that dexamethasone is the drug of choice for preemptive analgesia in the surgical removal of third molars (*Lima et al. 2018*) since different clinical trials have confirmed its effectiveness in reducing pain and edema. It was also stated that, as a potent anti-inflammatory agent, it has an effective pain and edema reduction distinguished from the routes of administration, dosage and timing (*Shoohanizad & Parvin, 2020*). Preemptive administration of dexamethasone showed lower postoperative pain intensity when compared to diclofenac sodium, but with no differences in rescue medication (*Simone et al. 2013*). Dexamethasone was also effective in controlling pain

and edema within 48 hours better than diclofenac sodium associated with codeine, but also no differences regarding rescue medication was observed (*Lima et al. 2018*). However, similar preemptive effects on pain and edema control was observed when dexamethasone and etoricoxib were compared (*Sotto-Maior et al. 2011*). Findings from the present study demonstrated that dexamethasone had lower preemptive effects on postoperative pain control, but similar results in edema control, when compared to ibuprofen and nimesulide. It also showed less preemptive effects in the need of rescue medication with the higher quantity of rescue medication when compared to the other test drugs.

A recent meta-analysis demonstrated that dexamethasone and NSAIDs have good therapeutic effects for the management of inflammatory complications following third molar surgery (*Isiordia-Espinoza et al. 2019*). A systematic review and meta-analysis by *Falci et al. (2017)* revealed that there is insufficient evidence through meta-analysis to conclude that dexamethasone is better than other NSAIDs as a preemptive agent. Authors evaluated 7 split-mouth clinical trials selected from a total of 2650 articles and pointed that there is a scarcity of studies comparing the preemptive effectiveness of dexamethasone and other types of anti-inflammatory agents. However, it was stated that despite the high level of heterogeneity and weaknesses of methodology among the studies, dexamethasone can be indicated as an effective preemptive agent in controlling pain and edema. This is based on its mechanism of action which affects the initial stage of the inflammatory cascade the phospholipase A2 enzyme that interrupts the cascade of the arachidonic acid (*Falci et al. 2017, Lima et al. 2017*). Dexamethasone also reduce the accumulation of neutrophils that in part can explain the potent effects of steroidal anti-inflammatory drugs. Nevertheless, its clinical use should be use moderate and rational since therapy can began to produce immunosuppression (*Chaudhary et al. 2015*).

Systematic reviews and meta-analyses also have been published on the effects of NSAIDs in the postoperative control of inflammatory events, showing conflicting results. *Costa et al. (2015)* evaluated 6 articles from a total of 704 and reported that preemptive analgesia showed no significant benefit in reducing postoperative pain after removal of lower impacted third molars. Authors also stated that articles exhibited a high heterogeneity in their methodology. *Cetira Filho et al. (2020)* selected 10 studies from a total of 2903 articles and reported that preemptive analgesia with NSAIDs reduced average pain scores, especially those 1h and 6h after surgery, and reduced the average consumption of rescue medication. These findings are in accordance with our results. Authors also stated that evidence for edema control were scarcely described and the high heterogeneity among studies have limited detailed conclusions. Above all, both reviews (*Cietra Filho et al. 2020, Costa et al. 2015*) indicated that more homogeneous and well-designed clinical studies are necessary.

Important aspects in the design of the present study should be pointed. The study used a split-mouth design, in which each individual acted as his own control. Important individual characteristics can be therefore minimized, such as pain thresholds, anxiety, lifestyle habits and other subjective confounders (*Falci et al. 2017*). Study groups were also homogeneous regarding important age, sex, surgery time duration, number of anesthetic cartridges used and odontectomy. Moreover, all surgical procedures followed standardized patterns. It was stressed that age and operative variables increased the risk of aggravating postoperative pain intensity following mandibular third molar surgery (*Ali et al. 2018*).

The study also used a placebo-controlled design in each study arm, and the differences between test drug and placebo for the same individual was used as the response variable for all comparisons of each study outcome (pain, edema and rescue medication). The use of placebo in clinical trials is still debated in a way that superiority to placebo is only clinically meaningful in patients who cannot

benefit from other drugs (*WHO, 2003*). However, this strategy can “separate” the active drug effect from the placebo effect (*Chavarría et al. 2017*). It allowed the assessment of the additional effects of the test drug over the placebo and the comparison of this additional effects among test drugs. Separating a drug effect from a placebo effect is always at the core of a clinical trial design. This is one robustness of the present study, that compared 5 different drugs in a placebo-controlled split-mouth design.

Nevertheless, limitations should also be pointed such as specific characteristics of the sample and of the scales for measuring the outcomes. Therefore, generalizability of the trial findings should be exercised with caution.

Although evidence on preemptive analgesia in the surgical removal of third molars suggests effectiveness in controlling pain, edema and the need for rescue medication, it is still a controversial topic. A plethora of protocols exist and there is no standardized one (*Costa et al. 2015, Falci et al. 2017, Cetira Filho et al. 2020*). In this sense, the present study provides additional and useful information for clinical decision support in preemptive analgesia in the surgical removal of third molars.

Conclusion

The efficacy of the preemptive administration of ibuprofen or nimesulide showed better overall results in post-operative pain control, as well as in the need for rescue medication consumption. The overall preemptive effects of ibuprofen, ketoprofen, nimesulide and dexamethasone in the postoperative edema control was also observed. Therefore, based on their pharmacological and safety profile, in the decision-making process for preemptive analgesia in the surgical removal of lower impacted third molars, ibuprofen and nimesulide should be considered on a case-by-case basis as the drugs of choice.

Acknowledgements and conflict of interest statement

Authors declare no conflict of interest. Authors would like to thank all the participants for their time and involvement in the study.

This study was supported by grants from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – Brazil), the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES – Brazil) and the Minas Gerais State Research Support Foundation (FAPEMIG – Brazil).

References

1. Adde CA, Soares MS, Romano MM, Carnaval TG, Sampaio RM, Aldarvis FP, Federico LR. Clinical and surgical evaluation of the indication of postoperative antibiotic prescription in third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114(5 Suppl):S26–31, 2012. doi.org/ 10.1016/j.tripleo.2011.08.018.
2. Al-Sukhun J, Al-Sukhun S, Penttilä H, Ashammakhi N, Al-Sukhun R. Preemptive analgesic effect of low doses of celecoxib is superior to low doses of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Craniofac Surg* 23:526-529, 2012. doi.org/10.1097/SCS.0b013e31824cd4fb.
3. Albuquerque AFM, Fonteles CSR, do Val DR, Chaves HV, Bezerra MM, Pereira KMA, de Barros Silva PG, de Lima BB, Soares ECS, Ribeiro TR, Costa FWG. Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF- α and IL-1 β in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 46:1615–1625, 2017. doi.org/10.1016/j.ijom.2017.05.007.
4. Ali HT, Mosleh MI, Shawky M. Variables predictive of the intensity of postoperative pain following mandibular third molar surgery: a prospective study. *Minerva Stomatol* 67:111–116, 2018. doi.org/10.23736/S0026-4970.18.04125-0.
5. Au AH, Choi SW, Cheung CW, Leung YY. The efficacy and clinical safety of various analgesic combinations for post-operative pain after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8;10(6):e0127611, 2015. doi.org/ 10.1371/journal.pone.0127611.
6. Avelar RL, Primo BT, Vogt BF, De Oliveira E Silva ED, Antunes AA, Magalhaes MT, Rocha A. Effect of partially selective cyclooxygenase-2 inhibitor in the removal of third molars. *J Craniofac Surg* 23:e108–12, 2012. doi.org/10.1097/SCS.0b013e318231e1d5.
7. Aznar-Arasa L, Harutunian K, Figueiredo R, Valmaseda-Catellón E, Gay-Escoda C. Effect of preoperative ibuprofen on pain and swelling after lower third molar removal:

- a randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41:1005–1009, 2012. doi.org/10.1016/j.ijom.2011.12.028.
8. Bauer HC, Duarte FL, Horliana AC, Tortamano IP, Perez FE, Simone JL, Jorge WA. 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* 17:165–71, 2013. doi.org/10.1007/s10006-012-0360-7.
 9. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 19:117–128, 2007.
 10. Cetira Filho EL, Carvalho FSR, de Barros Silva PG, Barbosa DAF, Alves Pereira KM, Ribeiro TR, Costa FWG. Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: a systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Craniomaxillofac Surg* 48:293–307, 2020. doi.org/10.1016/j.jcms.2020.01.016.
 11. Chaudhary PD, Rastogi S, Gupta P, Niranjana Prasad Indra B, Thomas R, Choudhury R. Pre-emptive effect of dexamethasone injection and consumption on post-operative swelling, pain, and trismus after third molar surgery. A prospective, double blind and randomized study. *J Oral Biol Craniofac Res* 5:21–27, 2015. doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.02.001.
 12. Chavarria V, Vian J, Pereira C, Data-Franco J, Fernandes BS, Berk M, Dodd S. The placebo and nocebo phenomena: their clinical management and impact on treatment outcomes. *Clin Ther* 39:477–486, 2017. doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.031.
 13. Cho H, Lynham AJ, Hsu E. Postoperative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: review of the current evidence. *Aust Dent J* 62:412–419, 2017. doi.org/10.1111/adj.12526.
 14. Costa FW, Esses DF, de Barros Silva PG, Carvalho FS, Sá CD, Albuquerque AF, Bezerra TP, Ribeiro TR, Sá Roriz Fonteles C, Soares EC. Does the preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce postoperative pain in surgical

- removal of third molars? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesth Prog* 62:57–63, 2015. doi.org/ 10.2344/0003-3006-62.2.57.
15. Crile GW. The kinetic theory for shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). *Lancet* 182;(4688):7–13, 1913.
 16. da Costa Araújo FA, de Santana Santos T, de Moraes HH, Laureano Filho JR, de Oliveira E Silva ED, Vasconcellos RJ. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 40:e346–349, 2012. doi.org/10.1016/j.jcms.2012.01.018.
 17. Demirbas AE, Karakaya M, Bilge S, Canpolat DG, Kütük N, Alkan A. Does single-dose preemptive intravenous ibuprofen reduce postoperative pain after third molar surgery? A prospective, randomized, double-blind clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 77:1990–1997, 2019. doi.org/10.1016/j.joms.2019.04.019.
 18. Duarte-Rodrigues L, Miranda EFP, Souza TO, de Paiva HN, Falci SGM, Galvão EL. Third molar removal and its impact on quality of life: systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res* 27:2477–2489, 2018. doi.org/10.1007/s11136-018-1889-1.
 19. Falci SGM, Lima TC, Martins CC, Santos CRR, Pinheiro MLP. Preemptive effect of dexamethasone in third-molar surgery: a meta-analysis. *Anesth Prog* 64:136–143, 2017. doi.org/10.2344/anpr-64-05-08.
 20. Favarini VT, Lima CAA, da Silva RA, Sato FRL. Is dipyron effective as a preemptive analgesic in third molar surgery? A pilot study. *Oral Maxillofac Surg* 22:71–75, 2018. doi.org/ 10.1007/s10006-018-0669-y.
 21. Green P, Macleod CJ. SIMR: An R package for power analysis of generalized linear mixed models by simulation. *Methods Ecol Evol* 7;493–498, 2016. doi.org/10.1111/2041-210X.12504.
 22. Gozeler MS, Sakat MS, Kilic K, Ozmen O, Can A, Ince I. Does a single-dose preemptive intravenous ibuprofen have an effect on postoperative pain relief after

- septorhinoplasty? *Am J Otolaryngol* 39:726–730, 2018. doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.07.023.
23. Gülnahar Y, Kupeli I. Effect of preemptive intravenous ibuprofen on postoperative edema and trismus in third molar tooth extraction: a randomized controlled study. *J Dent Anesth Pain Med* 18:161–167, 2018. doi.org/10.17245/jdapm.2018.18.3.161.
24. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain* 13:67–75, 2016. doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.06.012.
25. Isiordia-Espinoza MA, Bologna-Molina RE, Hernández-Miramontes YA, Zapata-Morales JR, Alonso-Castro AJ, Martínez-Morales F, Sánchez-Enriquez S, Serafín-Higuera NA, Pérez-Cortez G, Franco-de la Torre L. Pharmacological control of complications following to third molar removal: evidence based on a meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)* 69:5–11, 2019. doi.org/10.1055/a-0637-8948.
26. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg* 113:1242–1253, 2011. doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822c9a59.
27. Kharouba J, Ratson T, Somri M, Blumer S. Preemptive analgesia by paracetamol, ibuprofen or placebo in pediatric dental care: a randomized controlled study. *J Clin Pediatr Dent* 43:51–55, 2019. doi.org/10.17796/1053-4625-43.1.10.
28. Kim KH, Seo HJ, Abdi S, Huh B. All about pain pharmacology: what pain physicians should know. *Korean J Pain* 33:108–120, 2020. doi.org/10.3344/kjp.2020.33.2.108.
29. 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* 21:321–326, 2017. doi.org/10.1007/s10006-017-0635-0.
30. Lima TC, Bagordakis E, Falci SGM, dos Santos CRR, Pinheiro MLP. Pre-Emptive effect of dexamethasone and diclofenac sodium associated with codeine on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth, randomized, triple-blind,

- controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 76:60–66, 2018. doi.org/10.1016/j.joms.2017.06.012.
31. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 74:373–379, 2019. doi.org/10.1111/anae.14569.
32. Monia Donati, Anita Conforti, Maria Carmela Lenti, Annalisa Capuano, Oscar Bortolami, Domenico Motola, Ugo Moretti, Alfredo Vannacci, Concetta Rafaniello, Alberto Vaccheri, Elena Arzenton, Roberto Bonaiuti, Liberata Sportiello, Roberto Leone, DILI-IT Study Group. Risk of Acute and Serious Liver Injury Associated to Nimesulide and Other NSAIDs: Data From Drug-Induced Liver Injury Case-Control Study in Italy. *Br J Clin Pharmacol* 82:238-248, 2016. doi.org/10.1111/bcp.12938.
33. Mutlu V, Ince I. Preemptive intravenous ibuprofen application reduces pain and opioid consumption following thyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 40:70–73, 2019. doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.008.
34. Ong CK, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 5:19–34, 2007.
35. Pell GJ & Gregory GT. Impacted mandibular third molars: classification and modified technique for removal. *Dent Dig* 39:330–338, 1933.
36. Penprase B, Brunetto E, Dahmani E, Forthoffer JJ, Kapoor S. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature. *AORN J* 101:94–105.e8, 2015. doi.org/10.1016/j.aorn.2014.01.030.
37. Pereira GM, Cota LO, Lima RP, Costa FO. Effect of preemptive analgesia with ibuprofen in the control of postoperative pain in dental implant surgeries: a randomized, triple-blind controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent* 1;12(1):e71-e78, 2020. doi.org/10.4317/medoral.56171.
38. Shirvani A, Shamszadeh S, Eghbal MJ, Marvasti LA, Asgary S. Effect of preoperative oral analgesics on pulpal anesthesia in patients with irreversible pulpitis-a systematic

- review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 21:43–52, 2017. doi.org/10.1007/s00784-016-1974-1.
39. Shoohanizad E, Parvin M. Comparison of the effects of dexamethasone administration on postoperative sequelae before and after "third molar" extraction surgeries. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 20:356–364. 2020. doi.org/10.2174/1871530319666190722120405.
40. Shoshani-Dror D, Shilo D, Ginini JG, Emodi O, Rachmiel A. Controversy regarding the need for prophylactic removal of impacted third molars: an overview. *Quintessence Int* 49:653–662, 2018. doi.org/10.3290/j.qi.a40784.
41. 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* 27:266–271, 2013. doi.org/ 10.1590/S1806-83242013005000012.
42. Sittl R, Irnich D, Lang PM. Update on preemptive analgesia: options and limits of preoperative pain therapy. *Anaesthesist* 62:789–796, 2013. doi.org/10.1007/s00101-013-2225-3.
43. Sotto-Maior BS, Senna PM, de Souza Picorelli Assis NM. Corticosteroids or cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery. *J Craniofac Surg* 22:758–762, 2011. doi.org/10.1097/SCS.0b013e318207f3fe.
44. Uribe AA, Arbona FL, Flanigan DC, Kaeding CC, Palettas M, Bergese SD. Comparing the efficacy of IV ibuprofen and ketorolac in the management of postoperative pain following arthroscopic knee surgery. A randomized double-blind active comparator pilot study. *Front Surg* 3:5:59, 2018. doi.org/10.3389/fsurg.2018.00059.

45. Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, Kodumudi V, Kaye AD, Urman RD. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth* 29:17–22, 2014. doi.org/10.2147/LRA.S62160.
46. Vaghela JH, Shah JH, Patel JH, Purohit BM. Comparison of safety and analgesic efficacy of diclofenac sodium with etodolac after surgical extraction of third molars: a randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *J Dent Anesth Pain Med* 20:19–27, 2020. doi.org/10.17245/jdapm.2020.20.1.19.
47. Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs the same? A Narrative Review. *Adv Ther* 37:61–82, 2020. doi.org/10.1007/s12325-019-01144-9.
48. World Health Organization. WHO Drug Information Vol 17, No. 4, 2003.

Table 1. Study sample characteristics in relation to variables of interest.

Study groups	Variables of interest					
	Sex		Age (years)	Surgery duration time (min)	Number of anesthetic cartridges	Odontectomy
	Male	Female				
Acetaminophen group						
Acetaminophen	11	9	21.6 ± 2.9 (18 – 30)	18.7 ± 4.8 (11 – 30)	2.3±0.4 (2 – 3)	7
Placebo				18.2 ± 4.5 (10 – 27)	2.4±0.5 (2 – 3)	7
Dexamethasone group						
Dexamethasone	9	11	21.8 ± 2.3 (18 – 26)	18±4.8 (10 – 27)	2.2±0.4 (2 - 3)	7
Placebo				18.9±5.9 (7 – 30)	2.3±0.4 (2 – 3)	4
Ibuprofen group						
Ibuprofen	9	11	22.4 ± 3.2 (17 – 29)	21.1±4.2 (15 – 30)	2.1±0.3 (1.5 – 3)	12
Placebo				20.1±4.2 (13 – 30)	2.3±0.6 (2 – 4)	12
Ketoprofen group						
Ketoprofen	6	14	23.6±2.6 (19 – 29)	16.6±4.3 (10 – 26)	2.4±0.4 (2 – 3)	8
Placebo				16.4±5.6 (8 – 30)	2.3±0.4 (2 – 3)	6
Nimesulide group						
Nimesulide	5	15	22.9±3.0 (19 – 30)	20.9±5.1 (12 – 28)	2.4±0.6 (1.5 – 4)	9
Placebo				19.1±2.6 (15 – 24)	2.2±0.4 (2 – 3)	9
p	0.300*		0.170**	<0.05***	<0.05***	0.200*

*Chi-squared test.

**One-way ANOVA.

***Two-way ANOVA, all pairwise comparisons $p < 0.05$ through the Tukey's honest significance test.

Table 2. Pain scores of study groups at different examination times.

Study groups	Examination times						Overall score
	T1	T6	T12	T24	T48	T72	
Acetaminophen group							
Acetaminophen	3.60 ± 2.19 (median 4)	3.35 ± 1.95 (median 4)	3.35 ± 1.93 (median 4)	2.45 ± 1.79 (median 3)	2.30 ± 1.72 (median 3)	1.60 ± 1.64 (median 2)	2.78 ± 1.97 (median 3)
Placebo	5.45 ± 1.88 (median 6)	4.25 ± 1.25 (median 4)	3.35 ± 1.35 (median 4)	3.10 ± 1.55 (median 4)	2.80 ± 1.44 (median 3)	1.60 ± 1.50 (median 2)	3.43 ± 1.90 (median 4)
Dexamethasone group							
Dexamethasone	1.65 ± 2.18 (median 0)	1.85 ± 2.08 (median 2)	2.05 ± 2.09 (median 2)	1.85 ± 1.57 (median 2)	1.25 ± 1.74 (median 0)	0.00 ± 0.00 (median 0)	1.44 ± 1.87 (median 0)
Placebo	3.70 ± 2.47 (median 4)	3.80 ± 2.09 (median 3.5)	3.80 ± 2.14 (median 3.5)	2.50 ± 1.32 (median 3)	2.00 ± 1.12 (median 2)	0.95 ± 1.28 (median 0)	2.79 ± 2.08 (median 3)
Ibuprofen group							
Ibuprofen	0.20 ± 0.89 (median 0)	1.65 ± 2.21 (median 0)	2.45 ± 2.46 (median 3)	3.05 ± 2.14 (median 3.5)	2.35 ± 1.9 (median 3)	0.80 ± 1.32 (median 0)	1.75 ± 2.11 (median 0)
Placebo	4.80 ± 3.50 (median 5.5)	5.35 ± 1.87 (median 5)	4.50 ± 1.93 (median 4)	4.85 ± 1.18 (median 4.5)	3.75 ± 1.29 (median 4)	2.80 ± 1.36 (median 3)	4.34 ± 2.15 (median 4)
Ketoprofen group							
Ketoprofen	2.55±2.78 (median 2)	2.4±1.23 (median 3)	2.45±1.36 (median 2.5)	2.3±1.03 (median 2)	1.5±1.43 (median 2)	0.30 ± 0.73 (median 0)	1.92 ± 1.73 (median 2)
Placebo	4.45±2.56 (median 5)	4.05±1.67 (median 4)	3.15±1.14 (median 3)	2.6±1.5 (median 3)	1.75±2.07 (median 2)	1.20 ± 1.36 (median 1)	2.87 ± 2.10 (median 3)
Nimesulide group							
Nimesulide	0.2±0.89 (median 0)	0.45±1.15 (median 0)	1.3±1.72 (median 0)	2.75±2.38 (median 2.5)	2.75±2.17 (median 3)	1.30 ± 1.66 (median 0)	1.46 ± 1.98 (median 0)
Placebo	1.55±2.82 (median 0)	4±2.79 (median 5)	5.25±1.07 (median 5)	4.6±0.75 (median 5)	3.9±0.72 (median 4)	1.65 ± 1.57 (median 2)	3.49 ± 2.29 (median 4)
Intergroup comparisons (p-values)							
Acetaminophen x Dexamethasone	0.999	0.678	0.034	1.00	0.986	0.096	0.364
Acetaminophen x Ibuprofen	0.026	0.002	0.022	0.464	0.541	<0.001	<0.001
Acetaminophen x Ketoprofen	1.00	0.816	0.746	0.977	0.996	0.210	0.959
Acetaminophen x Nimesulide	0.96	0.004	<0.001	0.335	0.789	0.939	0.002
Dexamethasone x Ibuprofen	0.056	0.258	0.992	0.355	0.804	0.143	0.009
Dexamethasone x Ketoprofen	1.00	0.996	0.357	0.961	0.944	1.00	0.830
Dexamethasone x Nimesulide	0.886	0.336	0.008	0.215	0.958	0.693	0.181
Ibuprofen x Ketoprofen	0.039	0.063	0.225	0.218	0.531	0.162	0.001
Ibuprofen x Nimesulide	0.006	1.00	0.068	1.00	0.996	0.012	0.557
Ketoprofen x Nimesulide	0.953	0.094	<0.001	0.131	0.734	0.802	0.029

Significant p-values are shown in bold.

Table 3. Edema scores of study groups at different examination times.

Study groups	Examination times				Overall score
	T1	T2	T3	T7	
Acetaminophen group					
Acetaminophen	0.63 ± 0.46 (median 1)	1.13 ± 0.51 (median 1.5)	0.90 ± 0.48 (median 1)	0.05 ± 0.22 (median 0)	0.68 ± 0.59 (median 1)
Placebo	0.95 ± 0.48 (median 1)	1.53 ± 0.53 (median 1.5)	1.23 ± 0.44 (median 1)	0.15 ± 0.33 (median 0)	0.96 ± 0.68 (median 1)
Dexamethasone group					
Dexamethasone	0.00 ± 0.00 (median 0)	0.60 ± 0.58 (median 0.75)	0.33 ± 0.61 (median 0)	0.00 ± 0.00 (median 0)	0.23 ± 0.48 (median 0)
Placebo	0.93 ± 0.80 (median 1)	1.73 ± 0.73 (median 1.5)	1.20 ± 0.83 (median 1)	0.10 ± 0.26 (median 0)	0.99 ± 0.90 (median 1)
Ibuprofen group					
Ibuprofen	0.10 ± 0.31 (median 0)	1.00 ± 0.32 (median 1)	1.00 ± 0.46 (median 1)	0.10 ± 0.31 (median 0)	0.55 ± 0.57 (median 1)
Placebo	1.25 ± 0.64 (median 1)	1.95 ± 0.39 (median 2)	1.25 ± 0.64 (median 1)	0.20 ± 0.41 (median 0)	1.16 ± 0.82 (median 1)
Ketoprofen group					
Ketoprofen	0.25 ± 0.44 (median 0)	1.25 ± 0.44 (median 1)	0.75 ± 0.80 (median 1)	0.00 ± 0.00 (median 0)	0.56 ± 0.70 (median 0)
Placebo	1.33 ± 0.83 (median 1)	2.35 ± 0.59 (median 2.25)	1.50 ± 1.00 (median 1)	0.40 ± 0.60 (median 0)	1.39 ± 1.03 (median 1)
Nimesulide group					
Nimesulide	0.25 ± 0.44 (median 0)	1.15 ± 0.37 (median 1)	0.55 ± 0.51 (median 1)	0.05 ± 0.22 (median 0)	0.50 ± 0.57 (median 0)
Placebo	1.00 ± 0.32 (median 1)	2.15 ± 0.49 (median 2)	1.35 ± 0.59 (median 1)	0.30 ± 0.47 (median 0)	1.20 ± 0.82 (median 1)
Intergroup comparisons (p-values)					
Acetaminophen x Dexamethasone	0.021	0.01	0.181	1.00	0.004
Acetaminophen x Ibuprofen	<0.001	0.002	0.991	1.00	<0.001
Acetaminophen x Ketoprofen	0.018	<0.001	0.261	0.216	0.002
Acetaminophen x Nimesulide	0.044	<0.001	0.053	0.791	<0.001
Dexamethasone x Ibuprofen	0.879	0.94	0.147	1.00	0.814
Dexamethasone x Ketoprofen	0.985	1.00	0.994	0.216	0.994
Dexamethasone x Nimesulide	0.922	0.977	0.999	0.791	0.994
Ibuprofen x Ketoprofen	0.999	0.918	0.216	0.244	0.551
Ibuprofen x Nimesulide	0.275	0.996	0.058	0.811	0.841
Ketoprofen x Nimesulide	0.705	0.969	1.00	0.916	0.903

Significant p-values are shown in bold.

Table 4. Quantity of rescue medication of study groups.

Study groups	Rescue medication		
	mean±s.d.	median	min-max
Acetaminophen group			
Acetaminophen	3.60 ± 3.05	3.5	0 – 10
Placebo	5.25 ± .3.48	6	0 – 12
Dexamethasone group			
Dexamethasone	1.35 ± 1.84	0.5	0 – 6
Placebo	4.30 ± 2.60	4	0 – 9
Ibuprofen group			
Ibuprofen	3.45 ± 2.48	3	0 – 8
Placebo	9.20 ± 3.14	10	0 – 13
Ketoprofen group			
Ketoprofen	4.05 ± 2.80	3.5	0 – 10
Placebo	5.45 ± 3.55	5	0 – 12
Nimesulide group			
Nimesulide	3.10 ± 3.42	2	0 – 10
Placebo	10.00 ± 2.27	10	6 – 13
Intergroup comparisons (p-values)			
Acetaminophen x Dexamethasone			0.281
Acetaminophen x Ibuprofen			0.134
Acetaminophen x Ketoprofen			0.994
Acetaminophen x Nimesulide			0.069
Dexamethasone x Ibuprofen			<0.001
Dexamethasone x Ketoprofen			0.125
Dexamethasone x Nimesulide			<0.001
Ibuprofen x Ketoprofen			0.296
Ibuprofen x Nimesulide			0.999
Ketoprofen x Nimesulide			0.175

Significant p-values are shown in bold.

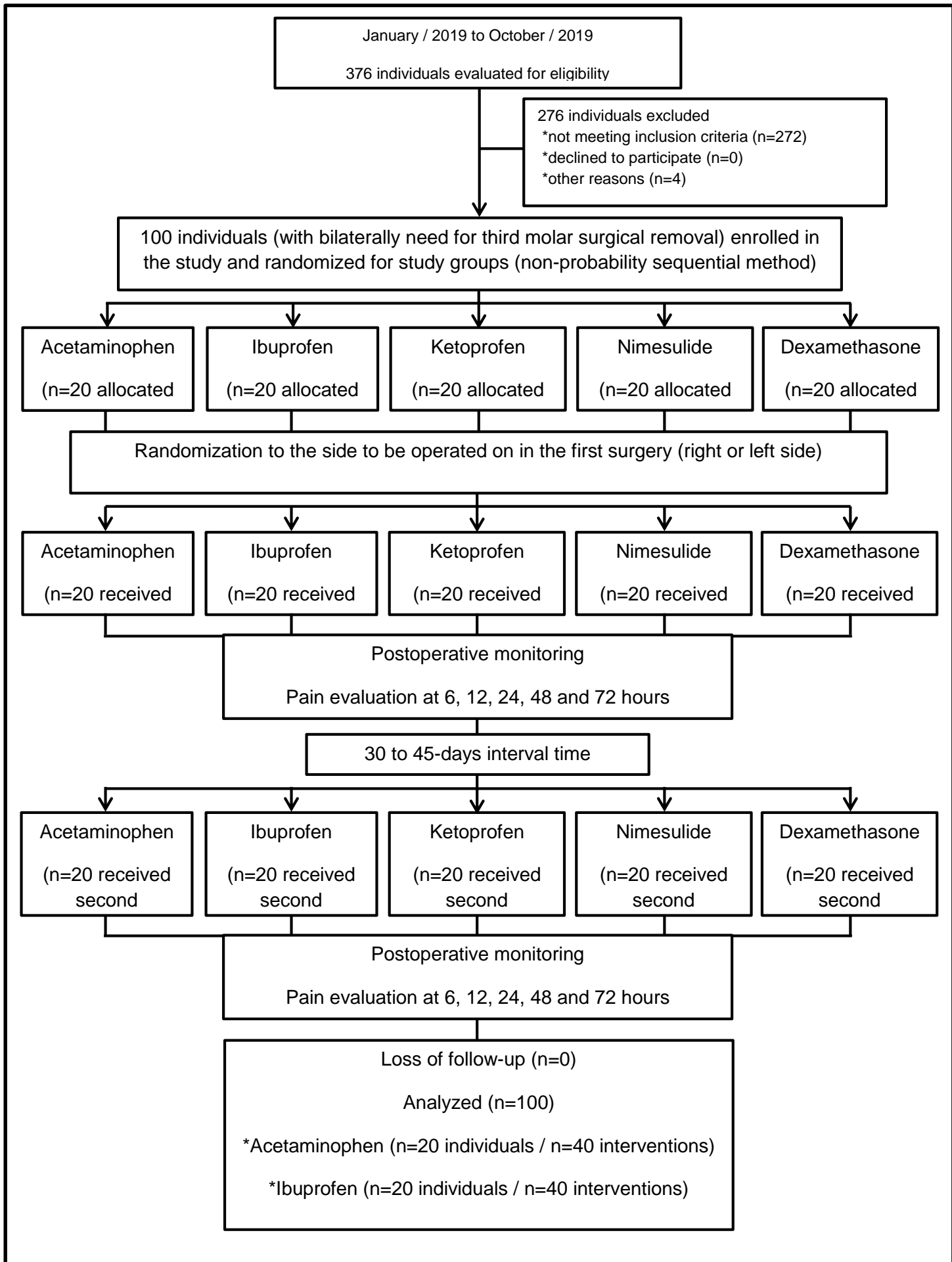
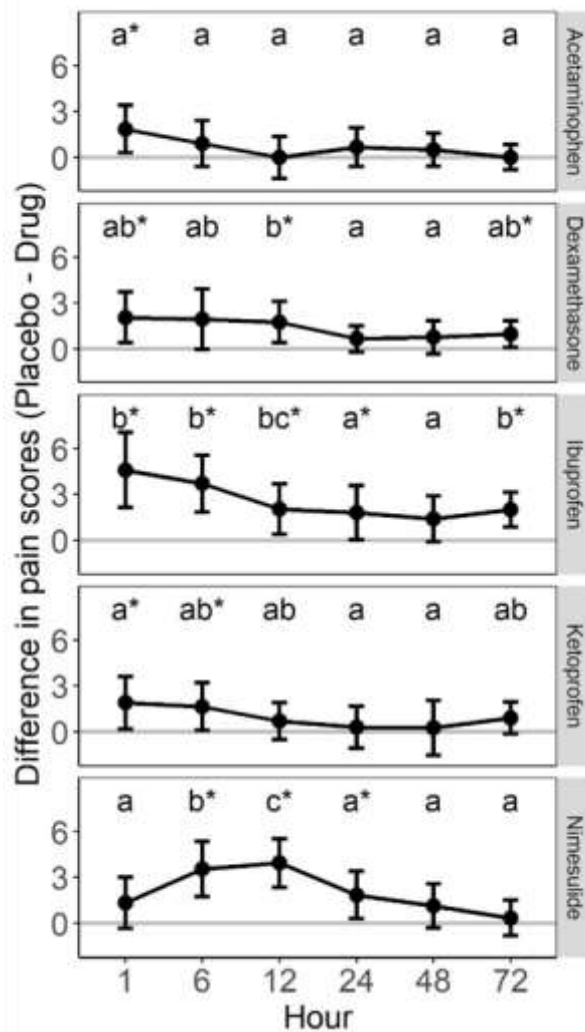
FIGURE 1. Study Flowchart

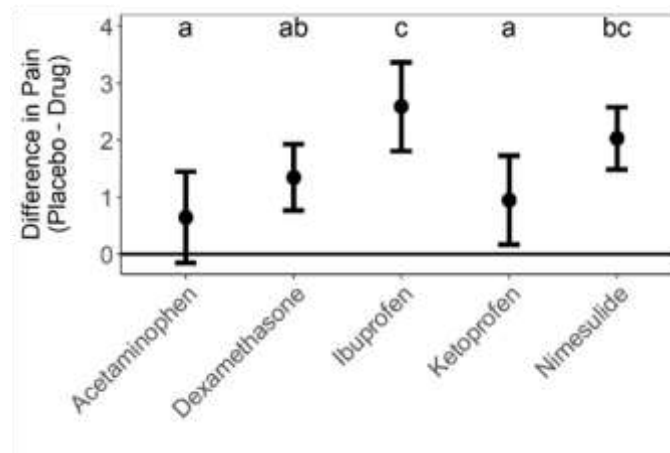
Figure 2 - Temporal dynamics of pain score variations.
Each pointplot represents the mean differences and its respective 95%CI between test drug and placebo.

Figure 2A - Intragroup comparisons between test drug and placebo over time for each study group (horizontally).



Legend: Values followed by (*) within each group are significantly different from zero (Generalized Estimation Equation models followed by pairwise comparisons through the Tukey test; $p < 0.05$). Intergroup comparisons of test drugs among groups within each evaluation time (vertically): values followed by distinct letters are significantly different (Generalized Estimation Equation models followed by pairwise comparisons through the Tukey test; $p < 0.05$).

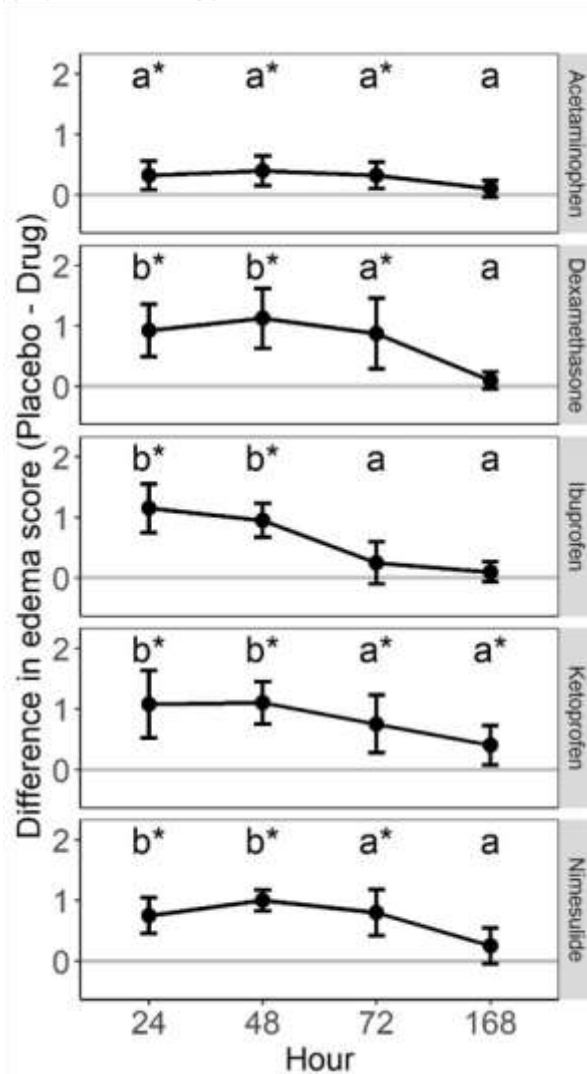
Figure 2B - Intergroup comparisons of the overall mean effect in pain scores.



Legend: Values followed by distinct letters are significantly different (Generalized Estimation Equation models followed by pairwise comparisons through the Tukey test; $p < 0.05$).

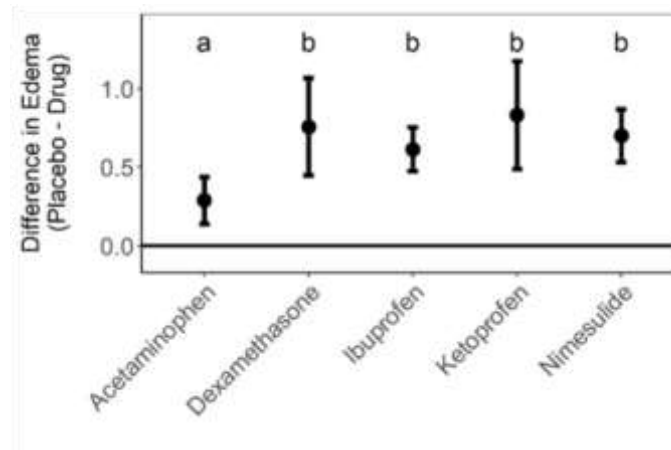
Figure 3 - Temporal dynamics of edema score variations. Each pointplot represents the mean differences and its respective 95%CI between test drug and placebo.

Figure 3A - Intragroup comparisons between test drug and placebo over time for each study group (horizontally).



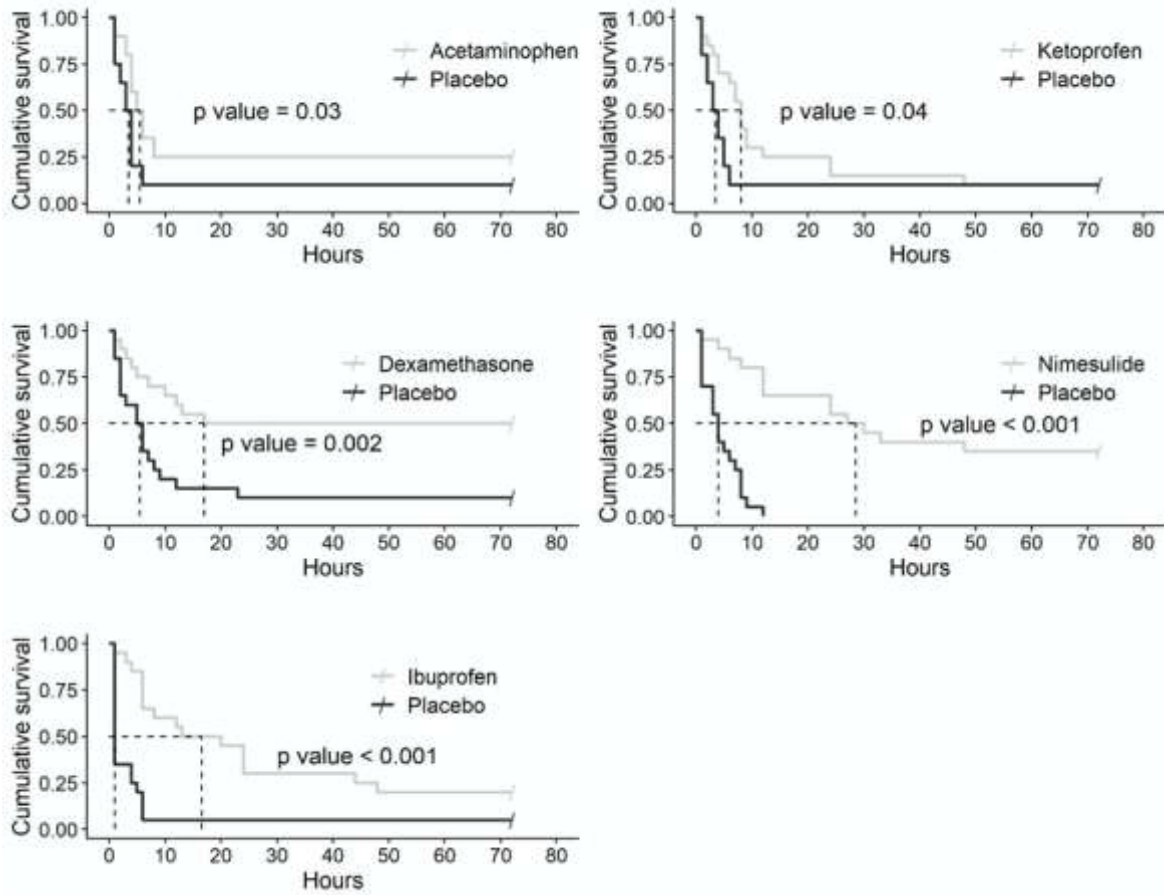
Legend: Values followed by (*) within each group are significantly different from zero (Generalized Estimation Equation models followed by pairwise comparisons through the Tukey test; $p < 0.05$). Intergroup comparisons of test drugs among groups within each evaluation time (vertically): values followed by distinct letters are significantly different (Generalized Estimation Equation models followed by pairwise comparisons through the Tukey test; $p < 0.05$).

Figure 3B - Intergroup comparisons of the overall mean effect in edema scores.



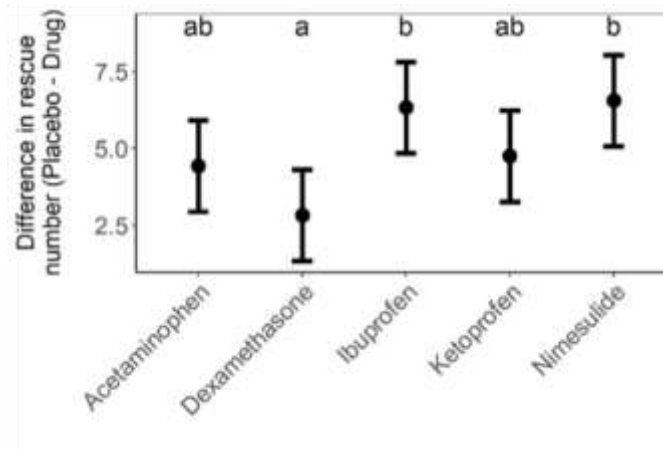
Legend: Values followed by distinct letters are significantly different (Generalized Estimation Equation models followed by pairwise comparisons through the Tukey test; $p < 0.05$).

Figure 4 - Temporal dynamics of rescue medication through survival curves.



Legend: Comparisons between test drug and placebo for each study group through the Mantel-Cox test.

Figure 5. Intergroup comparisons in the quantity of rescue medication.



Legend: Each pointplot represents the overall mean differences and its respective 95%CI between test drug and placebo. Values followed by distinct letters are significantly different (Generalized Estimation Equation models followed by pairwise comparisons through the Tukey test; $p < 0.05$).

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O DOUTORADO (2016 - 2020)

Artigos completos publicados em periódicos

Souza EQM, Klaus AEC, **Santos BFE**, Da Costa MC, Ervolino E, Lima DC, Fernandes LA. Evaluations of hydroxyapatite and bioactive glass in the repair of critical size bone defects in rat calvaria. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, v.10, p 422-429, 2020.

Santos, Bianca Fernanda Espósito; Souza, Eduardo Quintão Manhanini; Brigagão, Maísa Ribeiro Pereira Lima; Lima, Daniela Coelho; Fernandes, Leandro Araújo. Local application of statins in the treatment of experimental periodontal disease in rats. *Journal of Applied Oral Science*. **JCR**, v.25, p.168 - 176, 2017.

Swerts, Andressa Araújo; **Santos, Bianca Fernanda Espósito**; Bruzadelli, Simone Ribeiro; Brigagão, Maísa Ribeiro Pereira Lima; Lima, Daniela Coelho; Fernandes, Leandro Araújo. Treatment of experimental periodontal disease by laser therapy in simvastatin-modified rats. *Journal of Applied Oral Science*. **JCR**, v.25, p.387 - 395, 2017.

Moreira GE, **Santos BFE**, Fernandes LA, Rocha VFB, Lima DC. Alterações bucais e o grau de dependência de idosos institucionalizados. *Revista kairós gerontologia*, v. 20, p. 331-344, 2017.

Resumos publicados em anais de congressos

Santos BFE*, Costa FO, Pinto Júnior AAC, Araújo AVA, Cyrino RM, Cota LOM. Eficácia clínica de diferentes protocolos de analgesia preemptiva no controle da dor e edema pós-operatórios em cirurgias de 3^{os} molares. In: SBPQO, 2018, Campinas. *Brazilian Oral Research*. São Paulo: Caboverde Tecnologia e Serviços, 2020. v. 34. p. 280-280.

Santos BFE, Douglas-de-Oliveira DW, Vitor GP, Silveira JO, Martins CC, Costa FO, Cota LOM. Efeito do tratamento de hipersensibilidade dentinária sobre a qualidade de vida relacionada à saúde bucal - uma meta-análise. In: SBPQO, 2018, Campinas. *Brazilian Oral Research*. São Paulo: Caboverde Tecnologia e Serviços, 2018. v. 32. p. 375-375.

Souza EQM, Klaus AEC, **Santos BFE**, Costa MC, Ervolino E, Lima DC, Fernandes LA. Análise histométrica e imunoistoquímica da Hidroxiapatita e Vidro Bioativo no reparo de defeitos ósseos críticos em calvárias de ratos. In: SBPQO,

2018, Campinas. Brazilian Oral Research. São Paulo: Caboverde Tecnologia e Serviços, 2018. v. 32. p. 276-276.

Silveira GRC, Souza EQM, Klaus AEC, **Santos BFE**, Costa MC, Ervolino E, Lima DC, Fernandes LA. Análise de substituto ósseo no reparo de defeitos de tamanho crítico em calvária de ratos. In: SBPQO, 2018, Campinas. Brazilian Oral Research. São Paulo: Caboverde Tecnologia e Serviços, 2018. v. 32. p. 275-275.

Klaus AEC, Souza EQM, **Santos BFE**, Costa MC, Ervolino E, Lima DC, Fernandes LA. Análise histométrica do Vidro Bioativo no reparo de defeitos ósseos de tamanho crítico em calvárias de ratos. In: 34^a Reunião da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO), 2017, Campinas. Brazilian Oral Research. São Paulo: Caboverde Tecnologia e Serviços, V.18, 2017.

Hadad H, Souza EQM, Klaus AEC, **Santos BFE**, Ervolino E, Lima DC, Fernandes LA. Análise imunoistoquímica da Hidroxiapatita no reparo de defeitos ósseos de tamanho crítico em calvárias de ratos. In: 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO),, 2017, Campinas. Brazilian Oral Research. São Paulo: Caboverde Tecnologia e Serviços, V.18, 2017.

Silveira GRC, Da-Re EL, Klaus AEC, **Santos BFE**, Costa MC, Ervolino E, Lima DC, Fernandes LA. Análise imunoistoquímica do Vidro Bioativo no reparo de defeitos ósseos de tamanho crítico em calvárias de ratos. In: 34^a Reunião da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO), 2017, Campinas. Brazilian Oral Research. São Paulo: Caboverde Tecnologia e Serviços, V.18, 2017.

Santos BFE, Souza EQM, Lima DC, Brigagão MRPL, Fernandes LA. Análise Bioquímica da estatina como coadjuvante ao tratamento da doença periodontal induzida em ratos. In: 33^a Reunião da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO), 2016, Campinas. Brazilian Oral Research., 2016. v.30. p.399 - 399.

Souza EQM, **Santos BFE**, Lima DC, Brigagão MRPL, Fernandes LA. Análise da estatina como inibidora de perda óssea no tratamento da doença periodontal induzida em ratos. In: Sexto Congresso da FOA - UNESP, 2016, 2016, Araçatuba. Arch Health Invest., 2016. v.5. p.369 - 369.

Souza EQM, **Santos BFE**, Lima DC, Brigagão MRPL, Fernandes LA. Análise Radiográfica da estatina como coadjuvante ao tratamento da doença periodontal

induzida em ratos In: 33ª Reunião da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO), 2016, Campinas. Brazilian Oral Research, 2016. v.30. p.399 - 399.