

Utilização de analgésicos opioides após exodontia de terceiros molares: uma revisão da literatura científica

Use of opioid analgesics after third molar extraction: a review of scientific literature

Isadora Soares Wilken¹; Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu²

RESUMO

Objetivo: Este estudo objetiva realizar uma revisão de literatura que relata o uso de analgésicos opioides e sua eficácia após extração de terceiros molares, comparando-os com outros tipos de fármacos. **Métodos:** Foi realizada a busca de artigos na base PubMed, de 2006 a 2016, resultando em um total de 131 artigos. Desses, foram excluídos 122 artigos que não relatavam o uso de opioides, que não eram da área da Odontologia, ou que não relataram o uso de opioides após extração de terceiros molares. Artigos de revisão de literatura ou que não eram comparativos também foram excluídos. Com isso, 9 artigos foram considerados e incorporados à revisão. **Resultados:** Esta revisão identificou alguns ensaios clínicos que compararam a utilização de analgésicos opioides com outras opções medicamentosas. Dos ensaios que compararam analgésicos opioides com outro AINES (N=3), sem associações medicamentosas, observou-se que os AINES apresentam maior eficácia, ou, no caso de analgesia preemptiva, tiveram o mesmo efeito. Os estudos que compararam associação de analgésicos opioides com AINES (N=4) revelaram que a associação é mais benéfica do que o uso isolado dos opioides. Um único estudo que testou a associação entre opioide e corticosteroide relevou que essa associação é mais eficaz do que a associação entre opioide e AINE. Um único estudo testou a associação entre opioide e paracetamol com AINES concluiu que a eficácia foi semelhante entre os grupos. **Conclusão:** Analgésicos opioides são, geralmente, menos eficazes que AINES no controle da dor após a extração de terceiros molares. Sua associação com AINES está indicada em algumas situações clínicas. O uso de opioides como primeira escolha parece estar restrito a pacientes com contraindicação ao uso dos AINES.

Descritores: Analgésicos opioides. Extração dentária. Cirurgia bucal. Anti-inflamatórios.

Recebido em: 05 de julho de 2017.

Aprovado em: 31 de outubro de 2017.

INTRODUÇÃO

O controle adequado da dor é um fator fundamental no cuidado odontológico. Os pacientes associam o atendimento odontológico como possível causa de dor, o que pode adiar a procura do tratamento e dificultar a resolução dos problemas¹. Além disso, a dor é um sintoma importante gerado após procedimentos realizados por cirurgiões-dentistas². Por isso, é necessário que se utilizem estratégias terapêuticas eficazes.

Os analgésicos opioides são um grupo de medicamentos que possuem ação no sistema nervoso central, indicados no tratamento de dores agudas e moderadas a intensas. Agem nos mecanismos centrais

envolvidos na nocicepção, afetando a percepção e a reação aos impulsos que atingem o sistema nervoso central. Têm efeitos adversos como depressão respiratória, hipotensão arterial, sedação, constipação intestinal, náuseas e vômitos, boca seca e retenção urinária³. Além disso, essa classe de medicamentos pode provocar dependência e tolerância quando usado de forma crônica⁴.

Os opioides são usados pelos cirurgiões-dentistas como analgésicos quando os efeitos adversos, intolerância ou alergia gerada pelos anti-inflamatórios não esteroides ou outros fármacos contraindicam seu uso⁵. Essa classe de fármacos é usada no tratamento da dor orofacial crônica³, na

¹ Estudante de Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Professor Associado, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Autor para correspondência: Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu. Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31270-901. Telefone: +55 31 3409 2442 Fax +55 31 3409 2434.

Contatos: dedesw@hotmail.com, maurohenriqueabreu@gmail.com

analgesia preemptiva⁶ e após exodontias de terceiros molares^{1,7-12}. Uma revisão sistemática, realizada em 2014, comparou o medicamento tramadol com outro anti-inflamatório não esteroide, para analgesia após exodontia de terceiros molares. Essa revisão mostrou que, em 3 estudos, a eficácia analgésica do tramadol foi menor do que a de outros anti-inflamatórios não esteroides comparados, e em 2 estudos foi similar. Após esse ano, não se identificou nova revisão sistemática sobre o tema².

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura que relata o uso de analgésicos opioides e sua eficácia após extração de terceiros molares, comparando-os com outros tipos de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios.

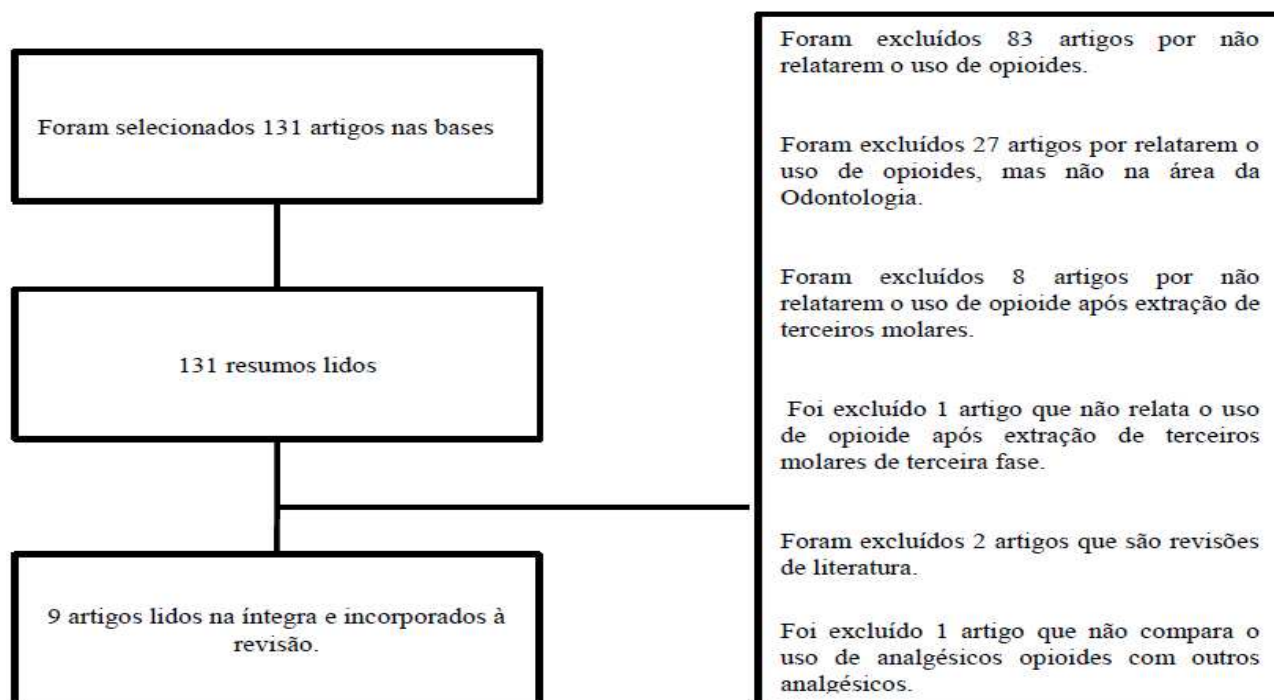
MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada a busca de artigos na base PubMed, de 2006 a 2016, através das chaves de busca: [(Analgesics, Opioid OR Narcotics) AND

(Analgesics, Non-Narcotic OR Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal OR Analgesics, Short-Acting OR Anti-Inflammatory Agents) AND (Surgery, Oral OR Tooth Extraction OR Oral Surgical Procedures OR Oral Surgical Procedures, Preprosthetic)], sendo que foram encontrados 676 artigos. A partir dessa busca, foram usados os filtros: Clinical Trial, Review, Full text, 10 years, Humans, English, Portuguese, resultando em um total de 131 artigos.

Foram selecionados 131 artigos e todos os resumos foram lidos na íntegra. Foram excluídos 83 artigos que não relatavam o uso de opioides, 27 artigos que relatam o uso de opioides, mas não na área da Odontologia, 8 artigos que não relataram o uso de opioides após extração de terceiros molares. Foi excluído 1 artigo que não avalia a eficácia do uso de opioide após extração de terceiros molares, 2 artigos que são revisões de literatura e 1 artigo que não compara o uso de analgésicos opioides com outros analgésicos. Com isso, 9 artigos foram lidos na íntegra e incorporados à revisão.

Quadro 1 – Justificativa de exclusão de artigos.



RESULTADOS

Estudo clínico randomizado teve como objetivo, através das alterações nas concentrações de proteína C reativa (PCR), verificar o efeito anti-inflamatório do ibuprofeno em comparação com o do tramadol, após exodontia de terceiros molares. O estudo foi feito com 45 pacientes na clínica de cirurgia oral da Faculdade de Odontologia da Universidade Ain Shams, Cairo, Egito. Os participantes, 21 homens

e 24 mulheres foram divididos em 3 grupos: O Grupo 1 recebeu 100 mg de tramadol a cada 8 horas, o grupo 2 recebeu 400 mg de ibuprofeno e o grupo 3 recebeu 50 mg de tramadol mais 200 mg de ibuprofeno a cada 8 horas. A PCR permite a monitorização do efeito anti-inflamatório das medicações. A comparação entre as intervenções mostrou que os aumentos de PCR no grupo de ibuprofeno e no grupo de tramadol foram bastante significativos em comparação com o grupo de fármacos combinados. Isso indica que o uso

combinado de tramadol e ibuprofeno proporcionou melhores efeitos anti-inflamatórios, apesar da redução das doses usuais utilizadas de cada droga¹³.

Estudo com mascaramento duplo teve como objetivo comparar uma dose única de rofecoxib com um regime de múltiplas doses de uma combinação de oxicodona e acetaminofeno após extração de dentes inclusos. Este estudo foi realizado em dois centros de pesquisa clínica em Austin e San Marcos, Texas, EUA, de junho a setembro de 2002. Os pacientes foram distribuídos com base em um cronograma gerado por computador em uma proporção 4: 4: 1 para tratamento com uma única dose oral de rofecoxib 50 mg, uma única dose oral de 10 mg de oxicodona/650 mg de acetaminofeno, seguido de 5 mg de oxicodona/325 mg de acetaminofeno a cada 6 horas, conforme necessário, ou placebo. Foram realizadas avaliações a 18 intervalos de tempo pré-especificados de 0, 5 a 24 horas após a dose. Os pacientes foram instruídos a completar o Inventário de Dor Breve (BPI), 24 horas após a administração. Como medicamento de resgate durante o estudo, estava disponível 5 mg de oxicodona /325 mg de acetaminofeno. Concluiu-se que uma única dose de rofecoxib 50 mg proporciona um tratamento eficaz da dor após a extração do terceiro molar. O rofecoxib proporciona uma eficácia comparável a de oxicodona/acetaminofeno com tolerabilidade melhorada, sugerindo que o rofecoxib pode ter uma melhor relação risco-benefício geral do que a terapia analgésica opioide combinada em uso em curto prazo¹⁴.

Estudo randomizado, com mascaramento duplo teve como objetivo comparar a analgesia preemptiva de cetorolaco oral mais placebo com administração submucosa local com cetorolaco oral mais tramadol com administração local submucosa após cirurgia de terceiro molar inferior incluso. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos (n = 15 por grupo): grupo A, 10 mg de cetorolaco oral e placebo (1 ml de solução salina); Grupo B, cetorolaco oral 10 mg, mais tramadol (50 mg diluído em 1 ml de solução salina), ambas as intervenções 30 minutos antes da cirurgia. Foi utilizada uma escala analógica visual de 100 mm (VAS) para avaliar a dor, registrada a cada hora por 12 h após o término da cirurgia, e uma última avaliação 24 h depois da extração. Os pacientes receberam quatro comprimidos orais de cetorolaco 10 mg (medicação analgésica de resgate) e foram instruídos a tomar uma pílula com, no mínimo, 6 horas de intervalo, de acordo com suas necessidades. Os pacientes foram contatados na noite (anterior à) cirurgia para avaliar a incidência de sintomas adversos, gerada pelo uso das medicações ou complicações cirúrgicas. O tratamento com cetorolaco preventivo associado com tramadol local gerou uma redução significativa no consumo de analgésicos depois das cirurgias. Este estudo sugere que o uso de cetorolaco em combinação com tramadol local para analgesia

preemptiva é uma alternativa para o tratamento da dor aguda após a extração de terceiro molar inferior incluso melhor do que o cetorolaco com placebo¹².

Estudo clínico realizou uma análise do efeito analgésico preemptivo do cloridrato de nimesulida comparando com o do tramadol durante a cirurgia de extração de terceiro molar. A partir de um desenho de estudo de boca dividida, os 47 pacientes que participaram do estudo foram assim medicados: Grupo 1 recebeu 100mg de nimesulida, e Grupo 2 recebeu 100mg de cloridrato de tramadol, ambos 1 hora antes da exodontia, por via oral. Foi usada uma escala analógica visual para avaliar a intensidade da dor, em que os pacientes registraram sua dor em diferentes momentos e o número de medicamentos de resgate utilizados foi registrado (paracetamol 750 mg). Concluiu-se nesse estudo que nimesulida e cloridrato de tramadol demonstram efeitos analgésicos semelhantes quando utilizados em cirurgias de terceiros molares inferiores⁹.

Estudo clínico randomizado com mascaramento analisou o efeito da analgesia preemptiva com uma combinação de tramadol com dexametasona ou tramadol com diclofenaco de sódio. Um total de 30 pacientes com terceiros molares inferiores esquerdo e direito inclusos receberam ambas as intervenções, uma para cada lado. Tramadol (50 mg) associado com dexametasona (4 mg) ou tramadol (50 mg) associado com diclofenaco de sódio (50 mg) foram tomados por via oral 1 hora antes da realização da cirurgia. A intensidade da dor foi avaliada por meio do VAS, que consistiu de uma linha horizontal de 0 mm (sem dor) a 100 mm (dor insuportável) em que os pacientes colocaram uma marca vertical na escala que representou da melhor forma o grau de intensidade da dor em 4, 6, 12, 24 e 48h. Em casos de dor, acetaminofeno (500 mg) foi prescrito como o medicamento de resgate. Os pacientes que receberam tramadol associado com dexametasona apresentaram menores resultados de dor em comparação com a combinação do tramadol e o diclofenaco de sódio, maior abertura bucal pós-operatória, além de menor inchaço. A combinação do tramadol e dexametasona também foi mais eficaz do que tramadol e diclofenaco de sódio na redução da inflamação¹.

Estudo randomizado, com mascaramento duplo comparou a eficácia analgésica preventiva de 15 mg de meloxicam e de 50 mg de tramadol após a cirurgia de terceiros molares inferiores. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A, com 15 pacientes, recebeu 15 mg de meloxicam por via intramuscular (IM), e o grupo B, também com 15 pacientes, recebeu 50 mg de tramadol IM. Ambos os grupos receberam a medicação 50 minutos antes da cirurgia. Os pacientes receberam quatro comprimidos de cetorolaco oral de 10 mg e foram instruídos a tomar 1 comprimido como medicação de resgate de acordo com suas necessidades e, 24 horas depois, a

devolverem a medicação não usada. Aqueles pacientes sem alívio da dor 30 minutos após tomar 10 mg de cetorolaco por via oral receberam 30 mg de cetorolaco sublingual como complemento de analgesia de resgate. O consumo total de analgésicos (cetorolaco oral e sublingual) foi registrado. Foi utilizada uma escala analógica visual de 100 mm (VAS) para avaliar a dor, variando de 0, representando nenhuma dor ou desconforto, a 100, representando dor ou desconforto máximo. O relatório de VAS foi registrado a cada hora durante 12 horas após a conclusão da cirurgia, e a última avaliação foi feita às 24 horas. Concluiu-se que os pacientes que receberam 15 mg de meloxicam no pré-operatório tiveram menor intensidade de dor e menor consumo de analgésico que aqueles que receberam 50 mg de tramadol¹¹.

Estudo clínico randomizado com mascaramento avaliou a analgesia preventiva utilizando a combinação tramadol e meloxicam em comparação com cada droga isolada com o objetivo de reduzir a dor após a exodontia de terceiros molares. Cinquenta e um pacientes foram randomizados em três grupos (17 em cada um), o primeiro grupo recebeu 25 mg de tramadol e 7,5 mg de meloxicam; o segundo foi medicado com 50 mg de tramadol e o terceiro com 15 mg de meloxicam. A administração foi intramuscular para os três grupos. Foi utilizada uma escala analógica visual de 100 mm (VAS), que foi registrada a cada hora durante 12 h após a cirurgia, e uma última avaliação foi feita 24 h depois. Os pacientes receberam quatro comprimidos de cetorolaco 10 mg e foram instruídos a tomar uma pílula por via oral, com no mínimo 6 horas de intervalo, de acordo com as suas necessidades. Aqueles pacientes cuja dor não foi aliviada 30 min depois de tomar o cetorolaco 10 mg por via oral receberam cetorolaco 30 mg sublingual como analgésico de resgate. O consumo total de analgésicos (cetorolaco oral e sublingual) foi registrado. A combinação de 25 mg de tramadol e 7,5 mg de meloxicam teve um efeito analgésico semelhante à dose de 15 mg de meloxicam, mas ambos foram melhores do que 50 mg de tramadol para o alívio da dor após a extração de terceiros molares inferiores¹⁰.

Estudo clínico randomizado, sem mascaramento, avaliou duas prescrições distintas de fármacos analgésicos: uma dose intravenosa de tramadol ou de cetorolaco, ambas administradas 10 minutos antes da realização da exodontia de terceiro molar para avaliar sua influência na recuperação clínica. Quarenta pacientes foram divididos em dois grupos: um recebeu 50 mg de tramadol e outro foi medicado com 30 mg de cetorolaco, por via intravenosa, 10 minutos antes da exodontia. A diferença na dor pós-operatória foi avaliada por quatro pontos: 1) intensidade da dor medida por uma escala analógica visual com 10 categorias; 2) tempo transcorrido até necessidade de tomar os analgésicos de resgate (acetaminofeno 500 mg); 3) quantidade

de analgésicos consumidos e 4) avaliação global pelo paciente, com relação à dor, em uma escala de 5 categorias no final do ensaio. Concluiu-se que o uso de 30 mg de cetorolaco no pré-operatório ofereceu uma vantagem adicional aos pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares em relação ao atraso no início da dor depois da cirurgia e ao aumento do limiar de dor comparando o grupo medicado com 50 mg de tramadol. No grupo que recebeu cetorolaco, houve uma redução significativa no número de analgésicos necessários no pós-operatório, além da diminuição da dor durante e recuperação pós-cirúrgica. Estudo concluiu que o uso rotineiro de analgesia preventiva com o cetorolaco é mais recomendado em exodontia de terceiros molares do que o tramadol⁷.

Estudo clínico randomizado, com mascaramento, teve como objetivo comparar a eficácia analgésica e anti-inflamatória, o controle do trismo e a tolerabilidade da combinação de clonixinato de lisina e tramadol (LCT) versus tramadol (T) como medicação única após a exodontia de terceiros molares inferiores inclusos. Quarenta pacientes foram divididos em dois grupos: os pacientes que correspondiam aos números pares receberam o tratamento A, ou ao grupo experimental (LCT): clonixinato de lisina 125 mg + tramadol 25 mg. Os pacientes que correspondiam aos números ímpares receberam o tratamento B, ou o grupo de controle (T): tramadol 50 mg. A via de administração foi oral a cada 8 h para ambos os grupos. Os pacientes receberam a dose de cada medicamento (LCT ou T), por via oral, quando a dor pós-operatória atingiu intensidade moderada ou grave, ou no final do efeito. Os pacientes permaneceram na clínica por 6 h após o término da cirurgia para avaliar a intensidade e alívio da dor através de uma escala analógica visual de 10 cm (VAS) por 96 h. O resultado VAS foi expresso como a intensidade global da dor. Os pacientes também registraram o alívio da dor devido ao efeito analgésico usando uma escala de classificação verbal (VRS) como segue: 0, nenhum alívio; 1, alívio suave; 2, alívio moderado; 3, alívio suficiente; e 4, alívio completo. O cetorolaco sublingual (30 mg) foi utilizado como medicação de resgate em casos de dor insuportável, usada de acordo com as necessidades dos pacientes. As reações adversas das medicações administradas foram avaliadas através de alterações no sangue e no funcionamento renal e hepático. O controle do trismo foi medido em milímetros durante a abertura máxima da boca. Concluiu-se que a eficácia analgésica da combinação clonixinato de lisina e tramadol é superior à de uma dose padrão de 50 mg de tramadol isolado para o tratamento da dor pós-operatória após a extração cirúrgica de terceiros molares inferiores inclusos. Além disso, o início da ação analgésica foi mais rápido com clonixinato de lisina e tramadol do que o tramadol isoladamente, com menos eventos adversos e sem falhas terapêuticas⁸.

Quadro 2 – Características dos ensaios clínicos com utilização de analgésicos opioides em extração de terceiros molares, 2006 a 2016.

Autor (ano)	Local do estudo	Ano da coleta de dados	Mascara-mento	Randomi-zação	Pacientes e intervenções	Resultados	Limitações
El-Sharawy et al. (2006)	Clínica de cirurgia oral da Faculdade de Odontologia da Universidade Ain Shams, Egito.	Sem informação	Ausente	Sim	21 homens e 24 mulheres foram divididos em 3 grupos: O Grupo 1 recebeu de tramadol (100 mg) a cada 8 horas; o grupo 2 recebeu de ibuprofeno (400 mg) e o grupo 3 recebeu tramadol (50 mg) + ibuprofeno (200 mg) a cada 8 horas.	O uso combinado de tramadol e AINE gerou melhores efeitos anti-inflamatórios do que os outros dois grupos, mesmo com redução das doses usuais utilizadas de cada droga. A combinação de tramadol e ibuprofeno parece produzir efeitos anti-inflamatórios que podem proporcionar vantagens clínicas em segurança ou eficácia para o tratamento da dor pós-cirúrgica.	Não foi calculada amostra; o estudo não possui mascaramento.
J. Desjardins, et al. (2007)	Dois centros de pesquisa clínica em Austin e San Marcos, TX, EUA	De junho de 2002 a setembro de 2002	Duplo	Sim	Pacientes foram divididos em 4 grupos. Um grupo recebeu uma única dose de rofecoxib (50 mg), outro recebeu uma única dose de oxicodona (10 mg) + acetaminofeno (650 mg), outro recebeu oxicodona (5 mg) + acetaminofeno (325 mg) de 6/6h conforme necessário e o último recebeu placebo. Todos foram administrados por via oral.	Uma única dose de rofecoxib (50 mg) proporciona um tratamento eficaz da dor após a extração do terceiro molar. O rofecoxib proporciona uma eficácia comparável à do oxicodona / acetaminofeno com tolerabilidade melhorada, sugerindo que o rofecoxib pode ter uma melhor relação risco-benefício geral do que a terapia analgésica opioide combinada em uso de curto prazo.	Sem limitações
Isiordia-Espinoza, et al. (2011)	Sem informação	Sem informação	Duplo	Sim	30 pacientes divididos em 2 grupos de tamanho igual: grupo A, de cetorolaco (10 mg) por via oral + placebo submucoso local (1 ml de solução salina); Grupo B, cetorolaco (10 mg) por via ora + tramadol local submucoso (50 mg diluído em 1 ml de solução salina), ambos 30 minutos antes da cirurgia.	O tratamento com cetorolaco preventivo + tramadol local gerou uma importante redução no consumo de analgésicos pós-operatórios. Este estudo sugere que o uso de cetorolaco, juntamente com o tramadol local em um regime de analgesia preemptiva, representa uma alternativa para o tratamento da dor aguda após a remoção de terceiro molar mandibular impactado.	Sem limitações
da Costa Araújo, et al. (2012)	Sem informação	Março a novembro de 2009	Ausente	Sim	40 pacientes, divididos em 2 grupos: Grupo 1 recebeu de nimesulida (100 mg) e Grupo 2 recebeu de cloridrato de tramadol (100 mg), ambos 1 hora antes do procedimento, por via oral.	Nimesulida e cloridrato de tramadol demonstram efeitos analgésicos preemptivos semelhantes quando utilizados em cirurgias de terceiros molares inferiores.	Não foi calculada amostra.
Santana de Sousa Santos, et al. (2012)	Sem informação	Sem informação	Duplo	Sim	30 pacientes, com terceiros molares inferiores esquerdo e direito inclusos. Todos os pacientes receberam ambas as intervenções, sendo uma para cada lado: tramadol (50 mg) + dexametasona (4 mg) ou tramadol (50 mg) + diclofenaco de sódio (50 mg), por via oral 1 hora antes da cirurgia. Todos os fármacos foram administrados oralmente.	Os pacientes tratados com tramadol + dexametasona apresentaram menores resultados de dor em comparação com a combinação do tramadol e o diclofenaco de sódio, maior abertura bucal pós-operatória e menos edema. A combinação do tramadol e dexametasona também foi mais eficaz do que tramadol e diclofenaco de sódio na redução da inflamação.	Sem limitações
Isiordia-Espinoza, et al. (2012)	Departamento de Cirurgia Maxilofacial, Universidade Cuauhtémoc, México.	Sem informação	Duplo	Sim	30 pacientes divididos em 2 grupos: Grupo A recebeu de meloxicam (15 mg) por via intramuscular 50 minutos antes da cirurgia e o grupo B recebeu de tramadol (50 mg) por via intramuscular, 50 minutos antes da cirurgia.	Os pacientes que receberam 15 mg de meloxicam no pré-operatório tiveram menor intensidade de dor e menor consumo de analgésico que aqueles que receberam 50 mg de tramadol.	Não foi calculada amostra.
Isiordia-Espinoza, et al. (2012)	Sem informação	Sem informação	Duplo	Sim	51 pacientes foram randomizados em três grupos (n = 17 em cada um), o primeiro grupo recebeu tramadol (25 mg) e meloxicam (7,5 mg); o segundo tramadol (50 mg) e o terceiro meloxicam (15 mg), todos intramuscularmente, 50 min antes da cirurgia.	A combinação de tramadol (25 mg) e o meloxicam (7,5 mg) teve um efeito analgésico semelhante ao do meloxicam (15 mg), mas ambos foram melhores do que o tramadol (50 mg) para o alívio da dor após a extração de terceiros molares inferiores.	Não foi calculada amostra.
Gopalrajuet al. (2013)	Departamento de Cirurgia Oral e Maxilofacial, M.S. Ramaiah Dental College e Hospital, Bangalore, Índia.	Janeiro de 2008 e Abril de 2009.	Ausente	Sim	40 pacientes, divididos em 2 grupos: Grupo 1 recebeu Tramadol (50 mg) e Grupo 2, cetorolaco (30 mg), por via intravenosa, 10 min antes da cirurgia.	O uso de cetorolaco (30 mg) no pré-operatório oferece uma vantagem aos pacientes submetidos à extração de terceiros molares em termos de atraso no início da dor pós-operatória e aumento do limiar de dor em comparação com tramadol (50 mg). No grupo tratado com cetorolaco houve grande redução no número de analgésicos necessários no pós-operatório além da diminuição do desconforto geral sofrido pelos pacientes.	Não foi calculada amostra; o estudo não possui mascaramento.
J. Perez-Urizar et al. (2014)	Sem informação	Sem informação	Duplo	Sim	40 pacientes, divididos em 2 grupos: Grupo experimental recebeu clonixinato de lisina (125 mg) + tramadol (25 mg). O grupo controle recebeu tramadol (50 mg). Em ambos os grupos, os medicamentos foram administrados oralmente a cada 8 h.	A eficácia analgésica da combinação clonixinato de lisina e tramadol é superior à de uma dose padrão de 50 mg de tramadol isolado para o tratamento da dor pós-operatória após a extração cirúrgica de terceiros molares inferiores inclusos. Além disso, o início da ação analgésica foi mais rápido com clonixinato de lisina e tramadol do que o tramadol sozinho, com menos eventos adversos e sem falhas terapêuticas.	Sem limitações

DISCUSSÃO

Esta revisão identificou alguns ensaios clínicos que compararam a utilização de analgésicos opioides com outras opções medicamentosas analgésicas. Dos ensaios que compararam analgésicos opioides com outro AINES^{7,9,11}, sem associações medicamentosas, observou-se que os AINES apresentam maior eficácia^{7,11}, ou, no caso de analgesia preemptiva, o mesmo efeito⁹. Os estudos que compararam associação de analgésicos opioides com AINES^{8,10,12,13} revelaram que a associação é mais benéfica do que o uso isolado dos opioides. Um único estudo que testou a associação entre opioide e corticosteroide relevou que essa associação resulta em melhores resultados para dor, abertura bucal pós-operatória e edema do que a associação entre opioide e AINE¹. Finalmente, um único estudo testou a associação entre opioide e paracetamol com AINES concluiu que a eficácia foi semelhante entre os grupos¹⁴.

A maior eficácia dos AINES, seja isoladamente^{7,11} ou em associação com os opioides^{8,10,12,13} pode ser explicada por seu mecanismo de ação. Esses medicamentos possuem efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, antitérmicos e antitrombóticos. Atuam inibindo a biossíntese de prostaglandinas, mediante a inativação da COX-1 e COX-2, enzimas chaves na síntese de prostaglandinas². A COX-1 possui função fisiológica constitutiva e tem principalmente efeitos citoprotetores, agindo na produção de muco gástrico e na manutenção do fluxo sanguíneo renal. Já a COX-2, é geralmente indetectável na maioria dos tecidos, e quantidade é aumentada durante a resposta inflamatória¹⁵. Os efeitos adversos mais expressivos dos AINES estão relacionados com sua toxicidade gastrointestinal. Eles inibem a síntese de prostaglandinas que protegem o intestino e o estômago ao produzirem um revestimento mucoso. Também possuem efeito antiplaquetário, ao inibir as ciclooxigenases nas plaquetas, reduzindo a síntese do tromboxano A₂ que participa na agregação plaquetária. Por isso, essa classe de fármacos deve ser evitada em pacientes que possuem disfunção renal e problemas hemorrágicos ou fazem uso de medicações que possuem efeito anticoagulante¹⁶. Além de mais eficazes que os opioides, os AINES possuem menores efeitos adversos e menos chances de gerar dependência. Estudos comprovam que o AINE apresenta melhor alívio global da dor com início de alívio da dor mais rápido e duração mais longa de analgesia^{2,17,18}.

O mecanismo de ação dos analgésicos opioides ocorre no cérebro, na medula espinhal e, em poucas situações, nos tecidos periféricos. Esses medicamentos levam a um efeito inibitório direto sobre a medula ou sobre os neurônios aferentes nociceptivos periféricos. Além disso, a ativação de receptores MOP no mesencéfalo é considerada o mecanismo mais importante de analgesia induzida

por opioides¹⁹. O tempo de meia-vida da codeína varia entre 2,5 e 3 horas e da morfina, 3 horas²⁰. Os analgésicos opioides podem ser indicados quando há necessidade de evitar os efeitos adversos causados pelos AINES⁵. Alguns AINES, como o cetorolaco, possuem como efeito adverso, a interferência na função renal e plaquetária, o que contraindica o seu uso em pacientes que possuem disfunção renal e em cirurgias com risco de grande perda sanguínea^{21,22}. Os AINES inibem a ciclooxigenase 1 e 2, uma inibição não seletiva, que contribui para gerar seus efeitos adversos característicos²³. Além disso, quando pacientes não relatam alívio suficiente da dor através da medicação de AINES usados em suas doses terapêuticas, é indicado o uso da combinação de um AINES com um analgésico opioide. A combinação gera analgesia sem excessivo aumento de efeitos adversos, não sendo indicado aumentar a dose do AINE além da dose máxima recomendada, já que não resulta em vantagens clínicas^{13,24}. A combinação de fármacos que promovem analgesia gera melhor eficácia com menor morbidade geral do que o uso de analgésicos individualmente²⁴.

Estudo mostrou que a associação dos corticosteroides e opioides é mais eficaz do que AINES em associação com opioides. Isso porque a combinação de tramadol e dexametasona proporcionou uma maior duração da analgesia durante o período pós-operatório do que tramadol com diclofenaco de sódio. Uma das explicações para esse achado pode ser devido ao tempo de meia-vida da dexametasona ser maior do que o diclofenaco¹. Além disso a dexametasona tem sido apontada como um dos corticosteroides mais eficazes para reduzir o quadro inflamatório²⁵, sendo frequentemente indicada para cirurgias onde haverá edema, como é o caso de exodontias de terceiros molares²⁶. O mecanismo de ação dos corticosteroides envolve a inibição de citocinas, diminuindo a ação das Interleucinas 1, 2 e 6, além do Fator de Necrose Tumoral alfa. Além disso, esses medicamentos bloqueiam a síntese dos metabólitos do ácido araquidônico pois inibem a fosfolipase A₂²⁷.

Quando o cirurgião-dentista optar pela prescrição de analgésicos opioides, algumas questões de legislação são importantes de serem comentadas. De acordo com a Legislação Sanitária brasileira, o cirurgião-dentista deve prescrever com talonário da Notificação de Receita "A", de cor amarela, fornecidos de forma numerada e controlada pela Vigilância Sanitária local. Essa prescrição poderá conter no máximo de 5 (cinco) ampolas e para as demais formas farmacêuticas de apresentação, poderá conter a quantidade correspondente a no máximo 30 (trinta) dias de tratamento. A prescrição tem validade de 30 dias. No entanto a mesma legislação pontua que as preparações a base de acetildihidrocodeína, codeína, diidrocodeína,

etilmorfina, folcodina, nicodicodina, norcodeína, tramadol misturadas a um ou mais componentes, nas quais as dosagens não sejam superiores a 100 miligramas por unidade posológica, ficam sujeitas prescrição da Receita de Controle Especial, em 2 (duas) vias²⁸. Como a dosagem dos opioides frequentemente utilizados em na clínica é geralmente inferior a 100 miligramas por unidade posológica²⁹, o uso da Receita de Controle Especial parece ser mais útil.

Os opioides devem ser prescritos de acordo com a necessidade de cada paciente, determinada na anamnese e avaliação da dor. Devem ser usados em sua menor dose preconizada, aumentando-a de acordo com as necessidades do paciente, até atingir adequada analgesia sem gerar muitos efeitos adversos²⁹. Recentemente, houve uma recomendação sobre os esquemas terapêuticos dos analgésicos opioides (Quadro 3).

Quadro 3 – Doses iniciais e intervalo de uso de opioides.

Fármaco	Dose inicial	Intervalo (horas)
Codeína	15-30 mg	4-6
Tramadol	50 mg	4-6
Morfina	5-10 mg	3-4
Metadona	5-10 mg	8-12
Hidromorfona oros	8 mg	24
Oxicodona	10-20 mg	12
Fentanil transdérmico	12-24 ug	72

Fonte: Kraychete DC, de Siqueira Tesseroli JT, Santos Garcia JB. Recomendações para uso de opioides no Brasil: parte I. Rev Dor. São Paulo. 2013; 14:295-300.

Essa revisão de literatura possui limitações que restringiram a busca de artigos, visto que todos os estudos incluídos são escritos somente nas línguas portuguesas e inglesas, publicados nos últimos 10 anos. Alguns ensaios clínicos, apesar de apresentarem algumas limitações metodológicas, tais como não apresentarem mascaramento e não calcularem o cálculo amostral, foram incluídos nesse estudo, tendo em vista a escassez de literatura sobre o tema. No entanto, essa revisão atualiza as indicações clínicas de analgésicos opioides, com base nas melhores evidências disponíveis sobre o tema. A análise realizada permite ao cirurgião-dentista basear suas indicações terapêuticas no manejo da dor pós-operatória, após extrações de terceiros molares, tornando suas condutas mais efetivas e seguras para o paciente.

CONCLUSÃO

Analgésicos opioides são, geralmente, menos eficazes que AINES no controle da dor após a extração de terceiros molares. Sua associação com AINES está indicada em algumas situações clínicas. O uso de opioides como primeira escolha parece estar restrito a pacientes com contraindicação ao uso dos AINES.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à doutoranda Patrícia Azevedo Lino por sua colaboração na busca dos artigos e a Juarez Guimarães de Abreu pela revisão de língua portuguesa. Agradecem ainda ao CNPq pelo auxílio financeiro.

ABSTRACT

Aim: This study aims to perform a literature review that reports on the use of opioid analgesics and their efficacy after extracting third molars, comparing them with other types of drugs. **Methods:** The search of articles in the PubMed database was carried out from 2006 to 2016, resulting in a total of 131 articles. Of these, 122 articles that did not report the use of opioids that were not from the Dentistry area, or that did not report the use of opioids after the extraction of third molars, were excluded. Literature reviews or non-comparative articles were also excluded. Thus, 9 articles were considered and incorporated into the review. **Results:** This review identified some clinical trials comparing the use of opioid analgesics with other drug options. From the trials comparing opioid analgesics with other NSAIDs (N = 3), with no

drug combinations, NSAIDs proved to be more effective or, in the case of preemptive analgesia, had the same effect. Studies comparing the association of opioid analgesics with NSAIDs (N = 4) have shown that the association is more beneficial than the use of opioids alone. A single study that tested the association between opioids and corticosteroids has shown that this association is more effective than the association between opioids and NSAIDs. One study, which tested the association between opioids and paracetamol with NSAIDs concluded that the efficacy was similar between groups. **Conclusion:** Opioid analgesics are generally less effective than NSAIDs in controlling pain after the extraction of third molars. Its association with NSAIDs is recommended in some clinical situations. The use of opioids as the first choice seems to be restricted to patients with a contraindication to the use of NSAIDs.

Uniterms: Analgesics, opioid. Tooth extraction. Surgery, oral. Anti-Inflammatory Agents.

REFERÊNCIAS

- Santos JAS, Silva LC, Santos TS, Menezes Júnior LR, Oliveira ACA, Brandão JR. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(8):694-700.
- Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillén AJ, Aragon-Martinez OH. Analgesic efficacy and safety of single-dose tramadol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in operations on the third molars: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(9):775-83.
- Souza CMRF, Aranega AM, Leal CR, Martinho J, Costa AR. Controle da dor pós-operatória em cirurgia bucal: revisão de literatura. *Rev Odontol Araçatuba.* 2005;26(2):56-62.
- Swift JQ, Roszkowski MT. The use of opioid drugs in management of chronic orofacial pain. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998;56(9):1081-5.
- Courtney MJ, Cabraal D. Tramadol vs diclofenac for posttonsillectomy analgesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(4):385-8.
- DeJean KS, Santos IRM, Andrade FV, Souza LMA. Preemptive analgesia in dentistry. *UEPG Biol Health Sci.* 2008;14(2):23-30.
- Gopalraju P, Lalitha RM, Prasad K, Ranganath K. Comparative study of intravenous Tramadol versus Ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery --a prospective randomized study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(5):629-33.
- Perez-Urizar J, Martínez-Rider R, Torres-Roque I, Garrocho-Rangel A, Pozos-Guillen A. Analgesic efficacy of lysine clonixinate plus tramadol versus tramadol in multiple doses following impacted third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(3):348-54.
- Costa FAA, Santana TS, Morais HH, Laureano Filho JR, Oliveira EDS, Vasconcellos RJ. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(8):e346-9.
- Isiordia-Espinoza MA, Sánchez-Prieto M, Tobías-Azúa F, Reyes-García JG, Granados-Soto V. Pre-emptive analgesia with the combination of tramadol plus meloxicam for third molar surgery: a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(7):673-7.
- Isiordia-Espinoza MA, Sánchez-Prieto M, Tobías-Azúa F, Reyes-García JG. Pre-emptive analgesic effectiveness of meloxicam versus tramadol after mandibular third molar surgery: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(1):31-6.
- Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillén AJ, Martínez-Rider R, Herrera-Abarca JE, Pérez-Urizar J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(6):e776-80.
- El-Sharraway EA, El-Hakim IE, Sameeh E. Attenuation of C-reactive protein increases after exodontia by tramadol and ibuprofen. *Anesth Prog.* 2006;53(3):78-82.
- Desjardins PJ, Black PM, Daniels SE, Bird SR, Petruschke RA, Chang DJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of rofecoxib and multidose oxycodone/acetaminophen in dental impaction pain. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(8):1624-32.
- Díaz-González F, Sánchez-Madrid F. NSAIDs: learning new tricks from old drugs. *Eur J Immunol.* 2015; 45(3):679–86.
- Becker DE. Pain Management: Part 1: Managing acute and postoperative dental pain. *Anesth Prog.* 2010;57(2):67–79.
- Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog.* 2001; 48(3):79–81.
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(2):121-30.
- Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain.* 2012;6(1):11-6

20. nturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. 2002;18(4 Suppl):S3-13.
21. Norman PH, Daley MD, Lindsey RW. Preemptive analgesic effects of ketorolac in ankle fracture surgery. *Anesthesiology*. 2001;94(4):599-603.
22. Shah AV, Arun-Kumar KV, Kumar-Rai K, Rajesh-Kumar BP. Comparative evaluation of pre-emptive analgesic efficacy of intramuscular ketorolac versus tramadol following third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013;12(2):197-202.
23. Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1989;32(1):1-9.
24. Dionne RA. Additive analgesic effects of oxycodone and ibuprofen in the oral surgery model. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999;57(6):673-8.
25. Hochhaus G, Barth J, al-Fayoumi S, Suarez S, Derendorf H, Hochhaus R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexamethasone sodium-m-sulfobenzoate (DS) after intravenous and intramuscular administration: a comparison with dexamethasone phosphate (DP). *J Clin Pharmacol*. 2001;41(4):425-34.
26. Becker DE. Basic and Clinical Pharmacology of Glucocorticosteroids. *Anesth Prog*. 2013;60(1):25-31
27. Golan DE, Tashjian Jr. AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de farmacologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. [acesso em 2017 June 20]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/portaria_344_98.pdf
29. Kraychete DC, Tesseroli JTS, Garcia JBS. Recomendações para uso de opioides no Brasil: parte I. *Rev Dor*. 2013;14(4):295-300.