



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Odontologia

Iolanda Zanotelli Lemos

**Estudo comparativo dos efeitos analgésicos do uso de
Ibuprofeno/Oxicodona versus Ibuprofeno/Paracetamol em cirurgia de
extração de terceiros molares inferiores: ensaio clínico triplo cego
randomizado**

Rio de Janeiro

2024

Iolanda Zanotelli Lemos

Estudo comparativo dos efeitos analgésicos do uso de Ibuprofeno/Oxicodona versus Ibuprofeno/Paracetamol em cirurgia de extração de terceiros molares inferiores: ensaio clínico triplo cego randomizado

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais.

Orientadores: Prof. Dr. Danilo Passeado Branco Ribeiro
Prof. Dr. Paulo José D`Albuquerque Medeiros

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/B

L557 Lemos, Iolanda Zanotelli
Estudo comparativo dos efeitos analgésicos do uso de
Ibuprofeno/Oxicodona versus Ibuprofeno/Paracetamol em cirurgia
de extração de terceiros molares inferiores : ensaio clínico triplo cego
randomizado / Iolanda Zanotelli Lemos. – 2024.
46 f.

Orientadores: Paulo José D'Albuquerque Medeiros
Danilo Passeado Branco Ribeiro

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de
Janeiro, Faculdade de Odontologia.

1. Analgésicos - Teses. 2. Terceiros Molares - Teses. 3.
Cuidados Pós-Operatórios - Efeitos colaterais - Teses. 4. Dor -
Controle - Teses. 5. Cirurgia bucal. I. Danilo Passeado Branco
Ribeiro. II. Medeiros, Paulo José D'Albuquerque. III. Universidade do
Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

CDU 616.314

Bibliotecário: Felipe Vieira Queiroz Xavier CRB: RJ - 230047/S

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou
parcial desta Dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Iolanda Zanotelli Lemos

Estudo comparativo dos efeitos analgésicos do uso de Ibuprofeno/Oxicodona versus Ibuprofeno/Paracetamol em cirurgia de extração de terceiros molares inferiores: ensaio clínico triplo cego randomizado

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais.

Aprovada em 22 de fevereiro de 2024.

Orientadores:

Prof. Dr. Danilo Passeado Branco Ribeiro

Faculdade de Odontologia - UERJ

Prof. Dr. Paulo José D'Albuquerque Medeiros

Faculdade de Odontologia - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Roberto Prado

Faculdade de Odontologia – UERJ

Prof.^a Dra. Thais Pimentel de Sá Bahia

Faculdade de Odontologia – UERJ

Prof. Dr. Sérgio Luiz Melo Gonçalves

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2024

DEDICATÓRIA

Aos meus avós Alzira e Guerino pelas boas lembranças e pelo torcida pelo meu sucesso profissional.

AGRADECIMENTOS

À Deus primeiramente, por todas as graças recebidas todos os dias, por iluminar meu caminho, me dar força e sabedoria e guiar meus passos até aqui.

Aos meus pais, Regina e Claudio, pelo incentivo e apoio ao longo desses anos, e por nunca terem soltado a minha mão. Sem vocês eu jamais teria conseguido.

À minha irmã Isadora, pela amizade e incentivo.

Ao Nicolás, meu noivo, pela paciência, apoios nos momentos de dificuldade e cumplicidade nessa jornada.

À UERJ e ao HUPE, por terem me formado cirurgiã Bucomaxilofacial, e terem sido a minha casa durante alguns anos.

Ao Prof. Danilo Passeado meu orientador, pela confiança, disponibilidade, ensinamentos, orientações e principalmente pela paciência.

Ao Prof. Paulo José D'Albuquerque Medeiros, pelo privilégio de poder aprender ao seu lado. Obrigada por todos ensinamentos puxões de orelha.

Ao professor Henrique Martins da Silveira, meu grande mentor, por todos ensinamentos, amizade e pela oportunidade de trabalhar ao seu lado.

Ao Rodrigo Alvim Pereira, professor e amigo, por todas as oportunidades que me deu desde o dia em que o conheci, pelos ensinamentos, conselhos e paciência.

Aos demais professores do Serviço de Cirurgia e Traumatologia HUPE/UERJ, fundamentais na minha formação.

Ao Alexandre Salvaterra eu companheiro de mestrado, pela grande parceria ao longo desses dois anos.

À Thais Pimentel, pela amizade e companhia diária nas clínicas de cirurgia, fazendo tudo ficar mais leve.

A todos os residentes do Hospital Pedro Ernesto, em especial ao Nicolás e Vitória, que me ajudaram diretamente neste trabalho.

Aos funcionários do Hospital Pedro Ernesto e da Faculdade de Odontologia, por continuarem trabalhando com amor e dedicação apesar de todas as dificuldades da

Instituição. Aos pacientes do Hospital Pedro Ernesto, pela colaboração e disponibilidade em participar desta pesquisa.

À amiga Lais Cabral, que está comigo desde o primeiro momento, pela parceria, pelos conselhos, incentivo e amizade.

A todos os colegas de Mestrado, com quem eu tive a honra de dividir os últimos dois anos. Muito Obrigada!

RESUMO

Lemos, Iolanda Zanotelli. *Estudo comparativo dos efeitos analgésicos do uso de Ibuprofeno/Oxicodona versus Ibuprofeno/Paracetamol em cirurgia de extração de terceiros molares inferiores*: ensaio clínico triplo cego randomizado. 2024. 46 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Independente do grau de complexidade, após qualquer procedimento cirúrgico mediadores inflamatórios são liberados, desencadeando uma resposta inflamatória e sensibilizando terminações nervosas locais. Neste ensaio clínico triplo cego, randomizado, boca-dividida, 18 pacientes foram avaliados no pós-operatório de exodontia de terceiros molares inclusos, nos seguintes parâmetros: trismo, dor, alveolite e efeitos adversos (náusea, dificuldade de respiração, tontura e constipação intestinal). A avaliação do trismo aconteceu no sétimo dia pós-operatório, através da medição em milímetros da abertura máxima de boca. A avaliação da dor e dos efeitos adversos foi realizada através da escala visual analógica e numérica e de um relatório preenchido pelo paciente. O objetivo geral desse trabalho é comparar, através de um ensaio clínico randomizado triplo cego do tipo boca dividida, medicamentos analgésicos farmacodinamicamente diferentes (ibuprofeno, oxicodona e paracetamol), e suas ações no pós-operatório da exodontia de terceiros molares inclusos.

Palavras-chave: terceiros molares; controle da dor; analgésicos.

ABSTRACT

Lemos, Iolanda Zanotelli. *Comparative study of the analgesic effects of the use of Ibuprofen/Oxycodone versus Ibuprofen/Paracetamol in lower third molar extraction surgery: randomized triple-blind clinical trial*. 2024. 46 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Regardless of the degree of complexity, after any surgical procedure, inflammatory mediators are released, triggering an inflammatory response and sensitizing local nerve endings. In this triple-blind, randomized, split-mouth clinical trial, 18 patients were evaluated in the postoperative impacted third molars extraction period, using the following parameters: trismus, pain, alveolitis and adverse effects (nausea, difficulty breathing, dizziness and constipation). Trismus was assessed on the seventh day after surgery, by measuring the maximum mouth opening in millimeters. The assessment of pain and adverse effects was carried out using a visual and numerical analogue scale and a report completed by the patient. The general aim of this work is to compare, through a split-mouth triple-blind randomized clinical trial, pharmacodynamically different analgesic medications (ibuprofen, oxycodone and paracetamol), and their effects in the postoperative period of impacted lower third molar extraction.

Keywords: third molars; pain control; analgesics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição de gênero da amostra	22
Figura 2 - Média de abertura de boca em D1 e D7 no grupo controle.....	23
Figura 3 - Média de abertura de boca em D1 e D7 no grupo teste	27
Figura 4 - Frequência absoluta e relativa dos sintomas entre os grupos controle e teste.....	28
Figura 5 - Necessidade de aumento da dose nos dois grupos.....	31
Figura 6 - Médias das VAS nos 7 dias	33
Figura 7 - Frequência absoluta e relativa da classificação geral entre os grupos teste e controle.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre tempo, abertura e escala dor	24
Tabela 2 - Evolução do nível de dor pela Escala visual analógica.....	25
Tabela 3 - Sintomas x grupos de tratamento.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Associação Americana de Odontologia
AINE	Anti Inflamatório Não Esteroidal
ASA	Sociedade Americana de Anestesiologia
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
D1	Dia 01
D2	Dia 02
D3	Dia 03
D4	Dia 04
D5	Dia 05
D6	Dia 06
D7	Dia 07
EUA	Estados Unidos da América
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IQR	Intervalo Interquartil
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
SNC	Sistema Nervoso Central
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VAS	Escala Visual Analógica de Dor

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	REVISÃO DE LITERATURA	14
2	OBJETIVO	18
3	METODOLOGIA	19
4	RESULTADOS	22
5	DISCUSSÃO	29
	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37
	ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	41
	ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa.....	42
	ANEXO C - Randomização feita através da Tabela de Números Aleatórios gerado por um programa de computador.....	43
	ANEXO D - Ficha preenchida pelo paciente com VAS.....	44
	ANEXO E - Ficha preenchida pelo cirurgião avaliador.....	45
	ANEXO F - Fotos da caixa de medicamentos entregue aos pacientes.....	46

INTRODUÇÃO

A cirurgia para remoção de terceiros molares inferiores é um dos procedimentos ambulatoriais mais realizados por dentistas e cirurgiões bucomaxilofaciais. Quando ocorre uma lesão tecidual decorrente de um trauma ou intervenção cirúrgica, mediadores inflamatórios como prostaglandina e leucotrienos, produtos do metabolismo do ácido araquidônico, são liberados desencadeando uma resposta inflamatória e sensibilizando terminações nervosas.¹ O grau de desconforto, de dor e de edema no pós-operatório varia de acordo com diversos fatores, como por exemplo, a posição do dente, a habilidade do cirurgião e as medicações pré e pós-operatórias.

O trauma cirúrgico é responsável pela liberação de ácido araquidônico nos tecidos levando à duas vias metabólicas diferentes: o da cicloxigenase, responsável pela liberação de prostaglandinas e o da lipoxigenase, responsável pela liberação de leucotrienos. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) agem inibindo a ação da cicloxigenase, impedindo assim a liberação dos mediadores inflamatórios nos tecidos.² O ibuprofeno é um fármaco anti-inflamatório derivado do ácido propiônico que possui, assim como outros AINEs, ação analgésica, anti-inflamatória e antitérmica. É uma droga bastante utilizada para controle da dor e inflamação no pós-operatório e tem ação em ambas as cicloxigenases.^{3,4}

Como forma de potencializar o controle da dor, os opióides, que são analgésicos potentes com ação no sistema nervoso central (SNC), podem ser empregados. Apesar de muito utilizados para indução anestésica e controle de dor pós-operatória, eles produzem efeitos colaterais que podem ser indesejáveis como depressão respiratória, náuseas e vômitos, constipação intestinal, tolerância e dependência. Alguns pacientes relatam após terem sido medicados com opióides que a dor continua presente, porém ela é mais tolerável.⁵

A oxycodona é um opióide potente semi sintético semelhante à morfina, que começou a ser comercializada em 1950. Ela tem uma boa eficácia quando administrada por via oral e por isso é bastante utilizada como analgésico. Apesar de bastante utilizada, a oxycodona é conhecida pelo seu potencial de uso abusivo e toxicidade.⁵ Uma revisão

sistemática da literatura mostrou que a oxicodona, quando administrada por via oral para o controle da dor pós operatória, tem resultados equivalentes ou melhores que opióides administrados pela via intravenosa, sendo segura e eficaz para ser usada no pós operatório.⁶

A dor resultante de uma cirurgia para extração de terceiros molares é originária de um processo inflamatório devido ao trauma tecidual. Portanto a associação de um fármaco anti-inflamatório e um analgésico de ação central como o opióide teoricamente resultaria em um pós operatório mais confortável. A combinação do ibuprofeno com paracetamol, assim como a combinação do paracetamol com opióide, já é bastante consolidada e utilizada na rotina cirúrgica. Entretanto, pouco se sabe sobre as reais vantagens de combinar o ibuprofeno, medicamento anti-inflamatório não esteroideal já bastante utilizado em odontologia, com a oxicodona, um analgésico opióide de ação central.

1 REVISÃO DE LITERATURA

Os AINEs vêm demonstrado, ao longo dos anos, ser ótima alternativa aos opióides para o controle da dor aguda em odontologia. Eles possuem boa eficácia, poucas contraindicações e poucos efeitos colaterais.^{7,8,9,10,11}

Um dos primeiros ensaios clínicos randomizados duplo cego que comparou a eficácia do ibuprofeno (400mg) com a eficácia do paracetamol (1000mg) no alívio da dor após extração de terceiros molares, foi conduzido na Filadelfia, em 1989.¹² Um total de 184 pacientes foi dividido em três grupos aonde os pacientes receberam uma única dose de ibuprofeno, paracetamol ou placebo e foram avaliados em relação ao alívio da dor. O grupo que recebeu ibuprofeno apresentou maior alívio da dor e por mais tempo, quando comparado aos demais grupos. Esse estudo concluiu que uma dose única de ibuprofeno (400mg) é mais eficaz que uma dose única de paracetamol (1000mg) para controle da dor no pós-operatório de terceiros molares.

Uma revisão sistemática publicada em 2013 teve por objetivo comparar os efeitos do paracetamol, do ibuprofeno e da combinação de ambos em um único comprimido para o alívio da dor após a remoção cirúrgica dos terceiros molares inferiores, em diferentes doses e administradas no pós-operatório.¹³ A maioria dos ensaios clínicos incluídos comparou ibuprofeno (400mg) com paracetamol (1000mg), que são as doses mais frequentemente prescritas na prática clínica. Os resultados mostraram que o ibuprofeno é superior ao paracetamol em relação ao alívio da dor, entretanto não houve evidências suficientes para sugerir que a combinação deles é superior ou inferior aos medicamentos isolados.

Nos Estados Unidos, o opióide mais prescrito após cirurgia de extração de terceiros molares inclusos é a hidrocodona combinada com paracetamol,^{14,15} seguida de oxicodona com paracetamol.¹⁵ Uma revisão sistemática mostrou que a duração do efeito analgésico da oxicodona (10mg)/paracetamol (650mg) foi de 10 horas e 4 horas com metade dessa dose.¹⁶ Esse estudo concluiu que a oxicodona em dose única é um analgésico eficaz na dor aguda pós-operatória em doses superiores a 5 mg e sua eficácia aumenta quando combinado com paracetamol.

Em 1990, foi publicado um ensaio clínico que comparou vários medicamentos em dose única em 206 pacientes que haviam sido submetidos a extração de terceiros molares e apresentavam dor pós operatória¹⁷. Os pacientes foram divididos em seis grupos: cetorolaco (10mg), cetorolaco (20mg), ibuprofeno (400mg), paracetamol (600mg), paracetamol (600mg)/codeína (60mg) e placebo. Os pacientes foram avaliados seis horas após receber a medicação em relação ao alívio da dor. Os três grupos que receberam AINEs (cetorolaco e ibuprofeno) não tiveram diferenças entre si, porém foram superiores em relação aos grupos que receberam apenas paracetamol e combinado com opióide. A frequência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos de medicamentos.

Uma revisão de literatura foi realizada na Nova Zelândia em 2005 com objetivo de revisar o uso de um medicamento oral criado com a combinação de 5mg de oxicodona e 400mg de ibuprofeno.³ O medicamento foi fabricado pela necessidade da associação de um AINE a um opióide em um único comprimido, a ser usado por via oral no controle da dor. Os autores concluíram que a combinação dos medicamentos forneceu melhor analgesia do que o uso de ambos de forma isolada. Concluíram também que a oxicodona é bem tolerada em dose única ou múltipla e em curto prazo, não se espera nenhum dos efeitos adversos típicos dos AINES e opióides em uso a longo prazo.

Muitos estudos comparam o uso de medicamentos opióides com AINEs em dose única pós operatória. Com objetivo de determinar a eficácia analgésica de uma dose oral única de rofecoxibe (50 mg), um AINE seletivo para cox-2, em comparação com paracetamol (600mg)/codeína (60mg), um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, foi realizado por pesquisadores americanos em 2005.¹⁸ Os autores avaliaram 390 pacientes que já estavam com dor moderada ou intensa após extração de dois ou mais terceiros molares impactados. Os pacientes foram divididos em três grupos: placebo, rofecoxibe e paracetamol/codeína. O grupo rofecoxibe foi superior ao grupo paracetamol/codeína em relação ao alívio da dor e duração do efeito analgésico. O grupo paracetamol/codeína apresentou mais efeitos colaterais.

Um outro ensaio clínico comparou a eficácia do rofecoxibe 50mg isolado, em dose única, com a combinação de oxicodona (5mg)/paracetamol (325mg) em dose única, em 212 pacientes¹⁹. O efeito analgésico do rofecoxibe isolado foi significativamente maior

que o da combinação de oxicodona e paracetamol e menos pacientes do grupo do rofecoxibe necessitaram do medicamento de resgate. O medicamento de resgate é usado quando o paciente continua com dor, mesmo utilizando a medicação prescrita. O uso do AINE isolado também levou a uma incidência menor de náusea e vômitos.

Outros pesquisadores usaram a seguintes a combinação de medicações em um ensaio clínico: oxicodona (5mg)/ibuprofeno (400mg), oxicodona (5mg)/paracetamol (325mg), hidrocodona (7,5mg)/paracetamol (500mg).²⁰ O objetivo do estudo era comparar a eficácia do alívio da dor dessas combinações em pacientes que haviam sido submetidos a extração de terceiros molares bilateral, com uma dose única da combinação do medicamentos. O grupo de pacientes que recebeu a combinação de oxicodona e ibuprofeno apresentou melhor analgesia em comparação aos demais grupos, além de apresentarem menor frequência de náuseas.

Foi realizado um ensaio clínico duplo-cego randomizado, de dose única que comparou a eficácia e a tolerabilidade da combinação de um comprimido único de ibuprofeno/paracetamol, ibuprofeno/codeína e paracetamol/codeína, nos pós operatório de extração de dentes impactados.²¹ Os pacientes receberam 1 ou 2 comprimidos de uma combinação de comprimido único de ibuprofeno (200mg)/paracetamol (500mg); 2 comprimidos de ibuprofeno (200mg)/codeína (12,8mg); 2 comprimidos de paracetamol (500mg)/codeína (15mg); ou placebo. Os resultados mostraram que 1 e 2 comprimidos da combinação de comprimido único de ibuprofeno/paracetamol foram estatisticamente mais eficazes do que 2 comprimidos de placebo e paracetamol/codeína. Os autores concluíram que a combinação de comprimido único de ibuprofeno (200mg)/paracetamol (500mg) proporciona analgesia altamente eficaz, comparável ou superior a outras combinações de analgésicos indicadas para dores fortes.

Derry *et. al.*, em 2013, realizaram uma revisão sistemática de literatura de estudos comparando uso de oxicodona/ibuprofeno em uma única dose para controle da dor.²² Os diferentes estudos avaliaram o uso dessa combinação medicamentosa com placebo, com ibuprofeno isolado e com oxicodona isolada. No estudo a oxicodona sempre se apresentava na quantidade de 5mg e o ibuprofeno de 400mg. Os autores concluíram que a combinação de ibuprofeno/oxicodona forneceu analgesia por mais tempo do que a oxicodona isolada, mas não teve diferenças, quando comparada com o

ibuprofeno isolado. Além disso, a combinação das drogas promoveu uma chance menor de necessidade de analgesia adicional por cerca de oito horas e menos efeitos adversos.

Uma revisão sistemática com metanálise foi realizada, em 2015, com objetivo de determinar qual a combinação e dosagem analgésica mais eficaz e segura para controle da dor no pós-operatório de terceiros molares.²³ Foram incluídos 14 estudos com 3.552 pacientes. Os grupos incluíam 10 tipos de combinações diferentes: 1) paracetamol + codeína; 2) paracetamol + hidrocodona; 3) paracetamol + oxicodona; 4) paracetamol + ibuprofeno; 5) aspirina + cafeína; 6) aspirina + codeína; 7) aspirina + cafeína + butalbital + codeína; 8) ibuprofeno + oxicodona; e 9) ibuprofeno + cafeína; 10) ibuprofeno + codeína. A combinação que apresentou melhor eficácia no controle da dor foi a oxicodona 5mg com 400mg de ibuprofeno, e a combinação com menos efeitos colaterais foi ibuprofeno 200mg com cafeína.

Uma revisão sistemática publicada em 2020, mostrou que combinações de ibuprofeno e paracetamol proporcionam maior alívio da dor aguda em pacientes adultos.⁷ O estudo não envolveu apenas o controle da dor em pacientes após remoção de terceiros molares, mas também incluiu outros tipos de dor aguda dentária. Outros analgésicos e anti-inflamatórios como diflunisal, paracetamol e oxicodona mostraram ter a maior duração analgésica em pacientes adultos. Medicamentos e combinações de medicamentos que incluíam opióides estavam entre os mais frequentemente associados a eventos adversos agudos em populações de pacientes infantis e adultos.

Uma metanálise publicada em 2022, teve por objetivo comparar o controle da dor, ao longo de 6 horas, em pacientes que fizeram uso de paracetamol (600mg)/codeína (60mg) e ibuprofeno isolado (400mg) em dose única após extração de terceiro molar inferior.²⁴ O estudo utilizou o número final de 15 ensaios clínicos randomizados duplo cegos que foram comparados entre si. O estudo demonstrou que tanto o ibuprofeno quanto a combinação de paracetamol com codeína foram eficazes no alívio da dor ao longo de 6 horas, porém a combinação teve efeito menor. Os autores concluíram que o ibuprofeno deve ser usado como tratamento de primeira linha para dor pós-extração de terceiros molares.

2 OBJETIVO

O objetivo geral desse trabalho é comparar, através de um ensaio clínico randomizado duplo cego do tipo boca dividida, medicamentos analgésicos farmacodinamicamente diferentes, e suas ações no pós operatório da exodontia de terceiros molares inclusos: ibuprofeno com oxicodona e ibuprofeno com paracetamol.

3 METODOLOGIA

Foi realizado um ensaio clínico triplo cego, randomizado, do tipo boca dividida, entre março de 2022 e julho de 2023, do qual participaram 20 pacientes com indicação de extração bilateral de terceiros molares inferiores inclusos ou semi inclusos. O número de participantes em cada grupo foi calculado estatisticamente com o auxílio do software G Power (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Alemanha) considerando estudos pilotos, probabilidade de 0,80, erro de 0,05, área de distribuição two-tailed e tamanho de efeito igual a 0,51.²⁵ Após o cálculo foram obtidos 17 pacientes por grupo e um poder de análise de 0,804. Inicialmente, 20 pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico, no entanto 02 foram excluídos do estudo pois não compareceram na avaliação pós operatória. Os procedimentos foram realizados no mesmo paciente em dois momentos, um lado depois o outro, sempre iniciando pelo direito, com intervalo mínimo de 30 dias.

O ensaio clínico foi realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Todos os pacientes incluídos neste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A). O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa, parecer número: 5.523.850 (Anexo B) e cadastrado na plataforma virtual para estudos clínicos (<https://ensaiosclinicos.gov.br/>) com protocolo número E04.604.125.

Os critérios de inclusão utilizados foram pacientes: (1) com idade entre 16 e 30 anos; (2) ASA I, de acordo com os critérios da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA); (3) com necessidade de extração bilateral de terceiros molares inferiores; (4) com elementos dentários que apresentavam semelhança quanto ao posicionamento (5) que possuíam dentes impactados Classes 1, 2 e 3; A , B e C de Pell e Gregory; (6) não tabagistas.

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam: (1) histórico de pericoronarite na região de terceiro molar inferior; (2) lesão cística envolvendo o terceiro molar inferior; (3) alergia a algum medicamento prescrito no pós operatório; (4) uso de outros medicamentos concomitante; (5) gestantes; (6) alérgicos ou intolerantes a lactose;

(7) cirurgias que excederam 40 minutos de duração; (8) não retornaram para avaliação pós operatória; (9) cirurgias que não sofreram osteotomia e odontosecção.

Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia local utilizando solução de lidocaína 2% e adrenalina 1:100.000. Foi realizado bloqueio do nervo alveolar inferior, do nervo lingual e do nervo bucal. ²⁶ Em todos os casos foi executado retalho e descolamento mucoperiósteo, osteotomia e odontosecção.

A osteotomia foi feita em torno da coroa de todos os elementos dentários com brocas esféricas, seguida de odontosecção com brocas cirúrgicas do tipo Zecrya, realizada quando necessário. A osteotomia e a odontosecção foram realizadas acompanhadas de irrigação abundante com soro fisiológico a 0,9%. Após a irrigação, a mucosa foi suturada sobre o alvéolo com fio de sutura Vicryl 3-0, buscando fechamento primário da ferida em todos os casos.

O processo de randomização foi feito através da Tabela de Números Aleatórios gerado por um programa de computador (Anexo C). Após definição, a alocação dos pacientes nos grupos foi mantida em sigilo. Apenas um cirurgião, que não estava envolvido na avaliação pós-operatória dos pacientes, tinha conhecimento do tipo de tratamento recebido pelo paciente em cada cirurgia. O procedimento sempre iniciava do lado direito do paciente, e o sorteio era em relação ao tipo de medicação que ele ia receber primeiro.

O cegamento do estudo foi realizado da seguinte forma: um cirurgião foi responsável por realizar o procedimento cirúrgico e outro cirurgião foi responsável pelas avaliações pós operatórias que ocorreram no sétimo dia pós operatório (Anexo E).

Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo cada grupo o lado operado:

- Lado teste (ibuprofeno 400mg + oxicodona 10mg);
- Lado controle (ibuprofeno 400mg + paracetamol 750mg).

Todas as cirurgias foram realizadas no mesmo horário, às 16 horas, para que fosse possível iniciar o uso dos medicamentos precisamente às 18 horas, logo após o procedimento cirúrgico e continuar seu uso por 02 dias, de 6 em 6 horas. Como no Brasil não é comercializada a oxicodona na dose de 5mg, os pacientes fizeram uso de um placebo de lactose entre os intervalos de 12 horas do uso da oxicodona, mantendo assim a ingestão de um comprimido de 6 em 6 horas nos dois lados. Além dos medicamentos

descritos acima, os pacientes fizeram uso de amoxicilina (500mg) por 07 dias, começando 01 hora antes do procedimento cirúrgico, para prevenir infecção. Todos os pacientes foram orientados por escrito a utilizar 01 grama de dipirona em caso de dor não controlada com as medicações prescritas.

Os parâmetros avaliados no pós operatórios foram os seguintes:

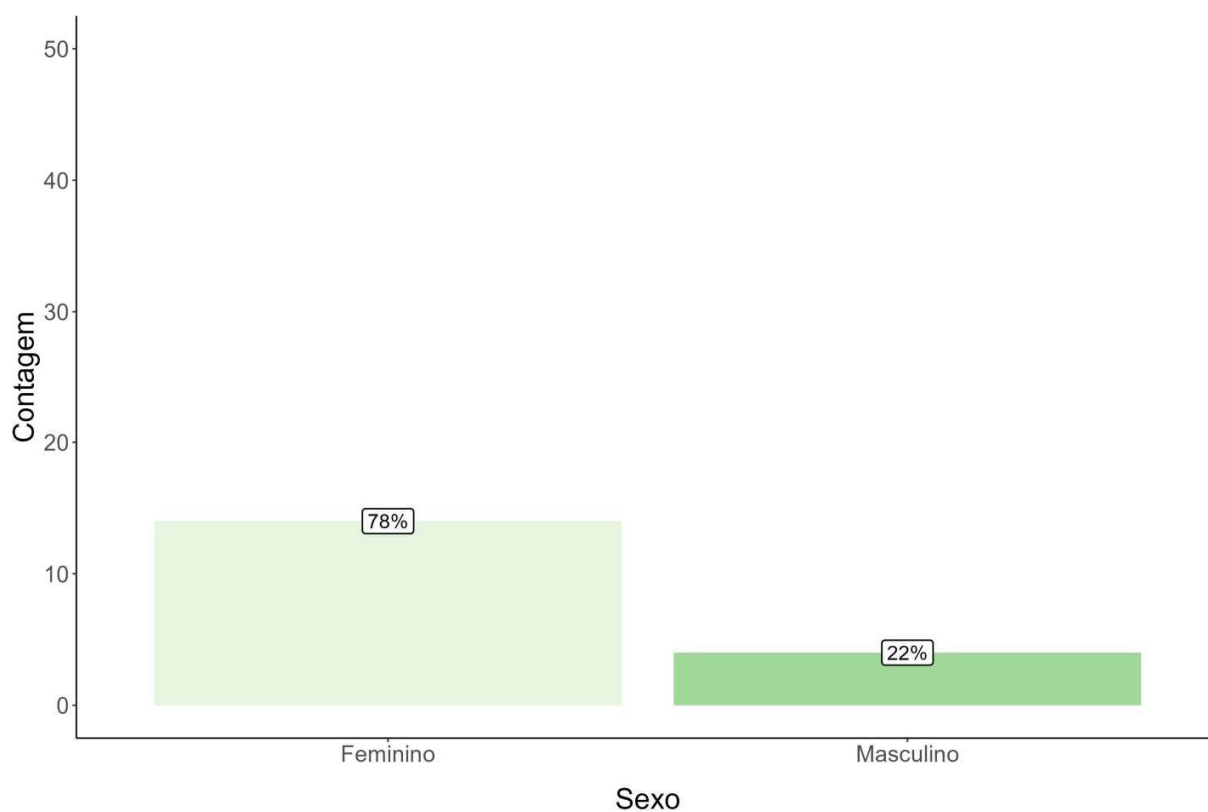
- Dor. Os pacientes foram orientados a preencher um questionário de dor através da escala visual analógica, duas vezes por dia (9 horas e 21 horas) todos os dias, durante 04 dias (Anexo C);
- Uso do medicamento de resgate: os pacientes foram orientados a anotar dia e horário do uso;
- Trismo: foi avaliado através da abertura máxima inter incisal no pré operatório e no sétimo dia de pós-operatório pelo cirurgião avaliador;
- Alveolite: foi avaliada pelo cirurgião avaliador no sétimo dia através da presença de dor intensa e alvéolo vazio;
- Efeitos adversos: uma ficha foi preenchida pelo cirurgião avaliador no sétimo dia de pós operatório para averiguar a presença dos seguintes efeitos adversos: náuseas, tontura, depressão ventilatória, constipação intestinal, além da necessidade de aumentar dose do medicamento. Os pacientes também foram orientados a anotar o dia dos sintomas;

O medicamento de resgate foi prescrito para caso o paciente apresente dor mesmo com a medicação de uso contínuo.

4 RESULTADOS

Vinte pacientes foram selecionados para participar do estudo e submetidos a extração bilateral dos terceiros molares inferiores, porém dois pacientes foram excluídos da amostra por não completarem as avaliações pós operatórias, totalizando 18 pacientes. A idade média dos pacientes foi de 21,83 anos, com desvio padrão de 3,93 (variando de 16 a 29 anos). A distribuição de gênero é representada pela figura 1, sendo a maior parte da amostra composta por mulheres (77,8%).

Figura 1 - Distribuição de gênero da amostra



Fonte: A autora, 2024.

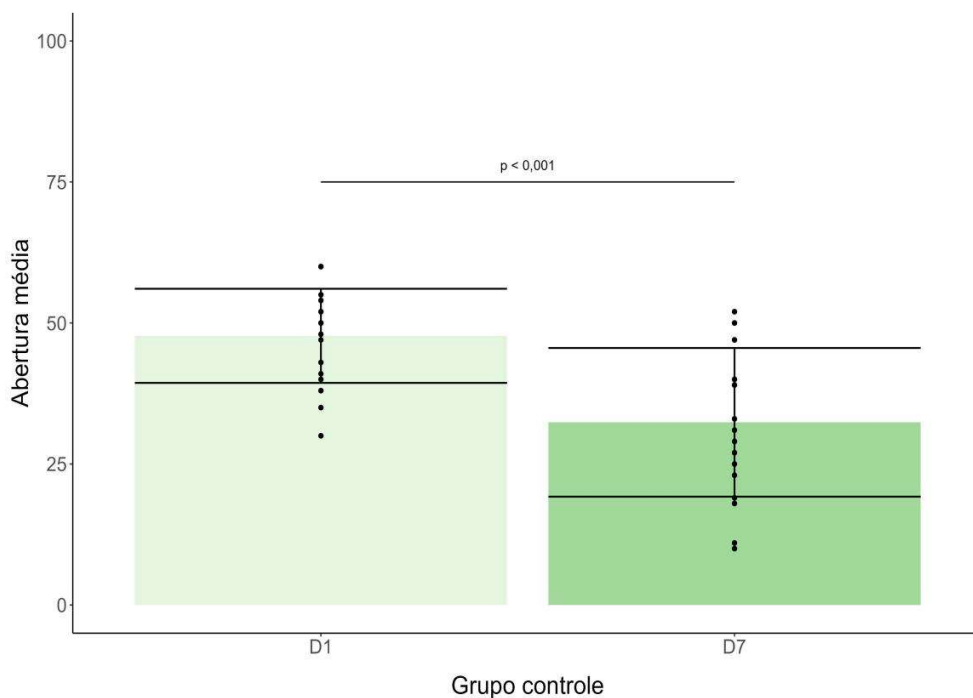
As variáveis nominais foram apresentadas com suas respectivas frequências absolutas e relativas. As variáveis numéricas foram apresentadas com média, mediana,

desvio padrão e intervalo interquartil. Foi realizado o teste de normalidade de Shapiro Wilk ($p < 0,05$). Para as variáveis numéricas foi realizado o teste de Wilcoxon e Friedman. A associação entre as variáveis nominais foi avaliada pelo teste de quiquadrado de independência seguido pelo v de cramer. O nível de significância foi estabelecido em 0,05. Foi utilizado o software SPSS versão 20.0 e Rstudio versão 4.2.2 para a confecção dos gráficos.

Houve uma redução significativa da média de abertura de boca em D1 do lado controle ($47,72 \pm 8,34$) após 7 dias ($32,39 \pm 13,18$) ($p < 0,001$) (figura 2). No lado teste também houve uma redução significativa de D1 ($46,5 \pm 8,47$) para D7 ($34,61 \pm 13,35$) ($p < 0,001$) (Figura 3). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significante quando comparado a média de abertura de boca do lado Controle ($32,39 \pm 13,18$) e Teste ($34,61 \pm 13,35$) após 7 dias (D7) ($p > 0,05$) (Tabela1).

A média da escala de dor reduziu durante cada medição, entretanto, quando comparado o lado controle com o Teste nos diferentes momentos de aferição não houve diferença estatística ($p > 0,05$) (Tabela1).

Figura 2 - Média de abertura de boca em D1 e D7 no grupo controle



Fonte: A autora, 2024.

Tabela 1 - Comparação entre tempo, abertura e escala de dor

	Média	Desvio padrão	Mediana	IQR	p-valor
TEMPO CONTROLE	22,06	9,24	21,50	16	0,83
TEMPO TESTE	22,33	9,25	19,50	13	
ABERTURA D1 CONTROLE	47,72	8,34	50	13	< 0,001
ABERTURA D7 CONTROLE	32,39	13,18	32	17	
ABERTURA D1 TESTE	46,50	8,47	47,50	8	0,001
ABERTURA D7 TESTE	34,61	13,35	34,50	20	
ABERTURA D1 TESTE	46,50	8,47	47,50	8	0,363
ABERTURA D1 CONTROLE	47,72	8,34	50	13	
ABERTURA D7 TESTE	34,61	13,35	34,5	20	0,155
ABERTURA D7 CONTROLE	32,39	13,18	32	17	
VAS 1 CONTROLE	23,89	23,55	15	40	0,62
VAS 1 TESTE	28,33	19,78	30	30	
VAS 2 CONTROLE	21,11	26,54	10	30	0,885
VAS 2 TESTE	20,56	21,55	20	30	
VAS 3 CONTROLE	14,44	15,04	10	30	0,506
VAS 3 TESTE	21,67	26,62	15	20	
VAS 4 CONTROLE	13,89	13,35	10	20	0,238
VAS 4 TESTE	23,33	26,35	15	30	
VAS 5 CONTROLE	17,22	13,64	15	20	0,407
VAS 5 TESTE	25	29,75	15	40	
VAS 6 CONTROLE	16,11	15,01	10	20	0,817
VAS 6 TESTE	19,44	24,37	15	30	
VAS 7 CONTROLE	16,67	14,95	10	20	0,319
VAS 7 TESTE	15,56	24,06	10	20	

Fonte: A autora, 2024.

Houve uma redução significativa na escala de dor no grupo teste ($p < 0,04$) (Tabela 2). Entretanto, o grupo teste já iniciou com uma média de dor maior que o grupo controle, onde não houve diferenças significativas na redução ao longo dos 7 momentos ($p > 0,05$).

Tabela 2 - Evolução do nível de dor pela Escala visual analógica

Escala visual analógica	Média	Desvio padrão	Mediana	IQR	p-valor
VAS 1 CONTROLE	23,89	23,55	15	40	0,665
VAS 2 CONTROLE	21,11	26,54	10	30	
VAS 3 CONTROLE	14,44	15,04	10	30	
VAS 4 CONTROLE	13,89	13,35	10	20	
VAS 5 CONTROLE	17,22	13,64	15	20	
VAS 6 CONTROLE	16,11	15,01	10	20	
VAS 7 CONTROLE	16,67	14,95	10	20	
VAS 1 TESTE	28,33	19,78	30	30	0,04
VAS 2 TESTE	20,56	21,55	20	30	
VAS 3 TESTE	21,67	26,62	15	20	
VAS 4 TESTE	23,33	26,35	15	30	
VAS 5 TESTE	25	29,75	15	40	
VAS 6 TESTE	19,44	24,37	15	30	
VAS 7 TESTE	15,56	24,06	10	20	

Fonte: A autora,2024.

Houve uma associação significativa entre os sintomas de Náusea e Tontura entre os lados controle e teste ($p < 0,05$) (tabela 3), e em relação aos demais efeitos adversos, não houve diferença estatística entre os lados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois lados em relação a presença de alveolite (tabela 3). O lado teste foi o que apresentou mais sintomas de náusea ($n=13$; 72,20%) quando em comparação com o lado controle ($n=5$; 27,8%) (figura 4). O sintoma de tontura também ocorreu com maior frequência no lado teste ($n=10$;55,60%) do que no lado controle ($n=1$; 5,60%) (figura 4).

Tabela 3 - Sintomas x grupos de tratamento (continua)

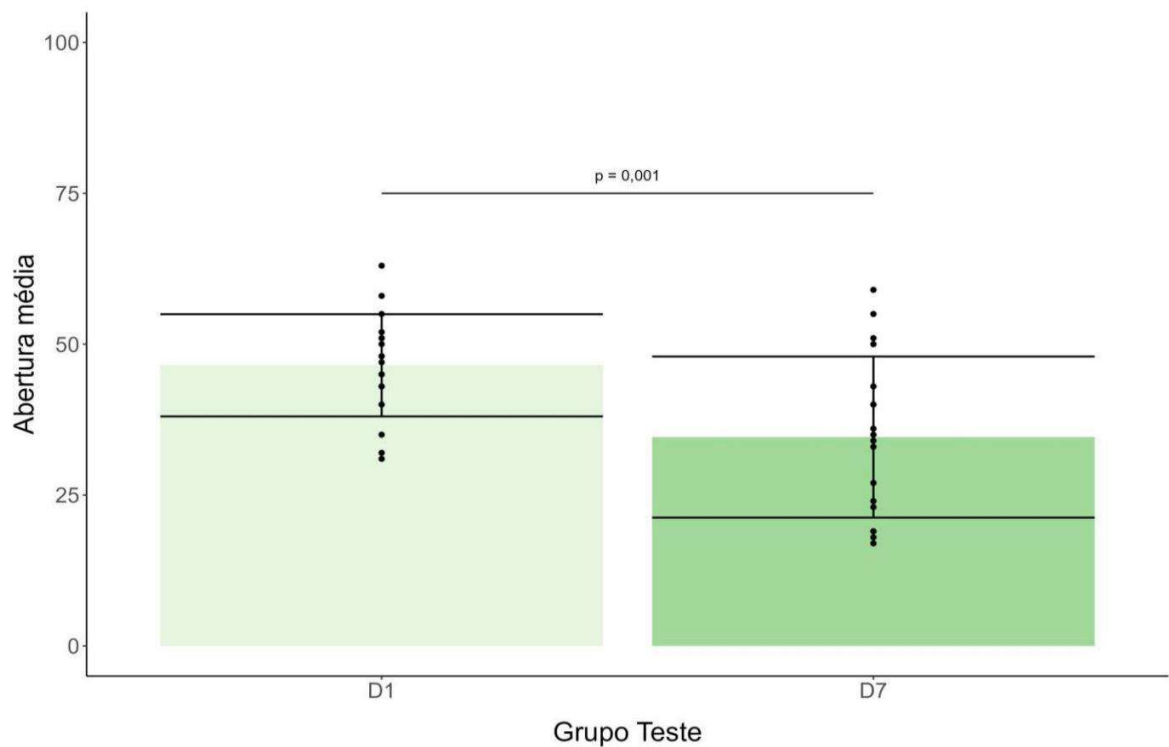
		Grupo				p-valor
		Controle		Teste		
		N	%	N	%	
DOR INTENSA	Não	15	83,30%	16	88,90%	0,63
	Sim	3	16,70%	2	11,10%	
PRESENÇA ALVEOLITE	Não	18	100,00%	17	94,40%	0,31
	Sim	0	0,00%	1	5,60%	
FOI NECESSÁRIO USO DO MEDICAMENTO ALÍVIO EM ALGUM MOMENTO	Não	0	0,00%	18	100,00%	
	Sim	3	16,70%	0	0,00%	
Náusea	Não	13	72,20%	5	27,80%	0,008
	Sim	5	27,80%	13	72,20%	
Tontura	Não	17	94,40%	8	44,40%	0,001
	Sim	1	5,60%	10	55,60%	
Dificuldade de respiração	Não	18	100,00%	16	88,90%	0,146
	Sim	0	0,00%	2	11,10%	
Constipação	Não	18	100,00%	15	83,30%	0,07
	Sim	0	0,00%	3	16,70%	
Necessidade de aumentar a dose	Não	14	77,80%	13	72,20%	0,7
	Sim	4	22,20%	5	27,80%	

Tabela 3 - Sintomas x grupos de tratamento (conclusão)

Classificação geral	Aceitável	3	16,70%	3	16,70%	0,532
	Bom	4	22,20%	4	22,20%	
	Muito bom	11	61,10%	9	50,00%	
	Pobre	0	0,00%	2	11,10%	
Classificação Siso	2A	2	11,10%	1	5,60%	0,71
	2B	9	50,00%	6	33,30%	
	2C	2	11,10%	6	33,30%	
	3A	1	5,60%	1	5,60%	
	3B	2	11,10%	2	11,10%	
	3C	2	11,10%	2	11,10%	

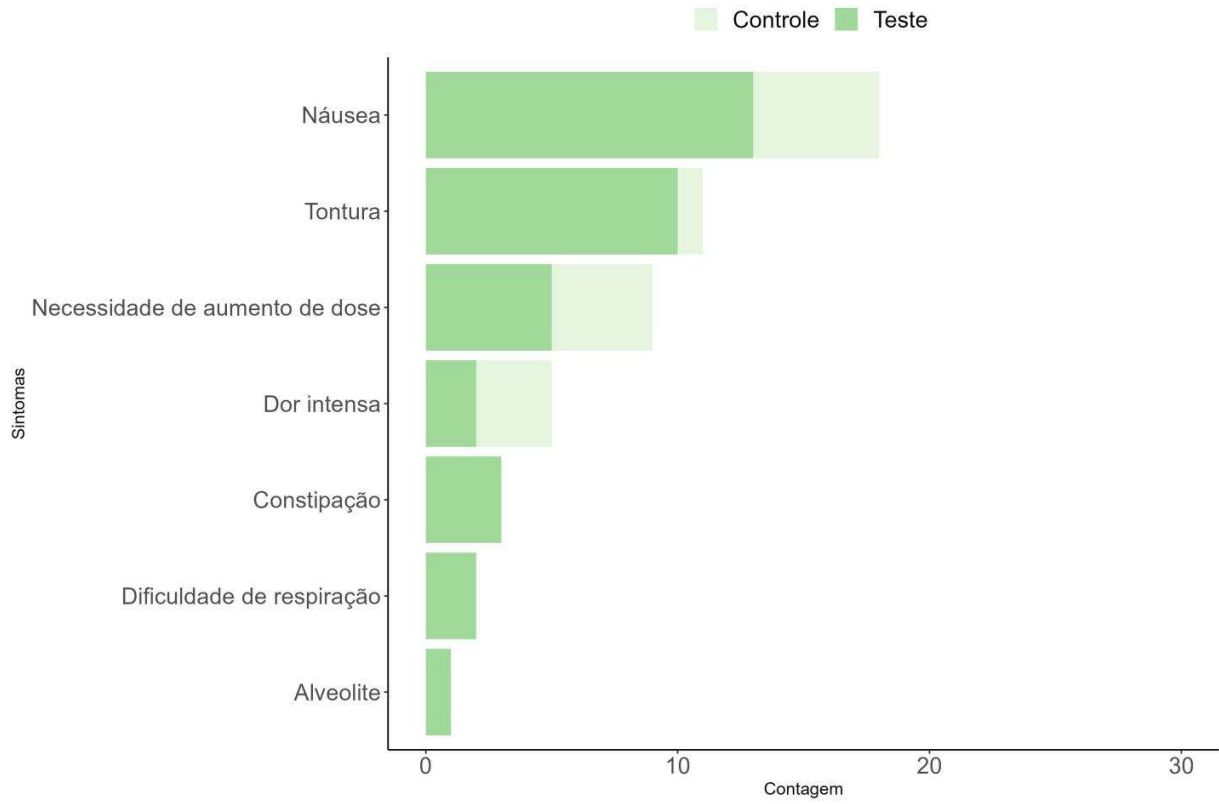
Fonte: A autora, 2024.

Figura 3 - Média de abertura de boca em D1 e D7 no grupo teste



Fonte: A autora, 2024.

Figura 4 - Frequência absoluta e relativa dos sintomas entre os grupos controle e teste



Fonte: A autora, 2024.

5 DISCUSSÃO

É comum a prescrição de analgésicos opióides para o controle da dor pós operatória na cirurgia de terceiros molares inclusos.^{27,28,29,30,31,32,33} Entretanto, existem evidências que mostram que o uso de opióide por adolescentes aumenta o risco de dependência futura.^{28,29} Contudo, se o uso do opióide em combinação de um AINE não se mostra mais eficaz no controle da dor, deve-se reconsiderar o seu uso.

Em 1990, as comunidades médicas e odontológicas dos EUA (Estados Unidos da América) começaram a aumentar o número de prescrição de analgésicos opióides. Estima-se que, entre 2000 e 2016, a prescrição de opióides por profissionais da saúde tenha aumentado cerca de dez vezes.⁷ Com esse aumento no consumo, aumentou também casos de dependência e overdose, se tornando assunto de saúde pública levando à epidemia dos opióides, que foi declarada emergência nacional em 2017, nos Estados Unidos.³³ Dessa forma, muito setores públicos realizaram campanhas para diminuir o uso desses medicamentos levando uma diminuição da prescrição de analgésicos opióides no controle da dor pós operatória em cirurgia bucomaxilofacial, especialmente após a remoção de terceiros molares impactados.²⁸ As principais causas dessa diminuição são: aumento da regulamentação para prescrição; *guidelines* da Associação Americana de Odontologia (ADA)³⁵ e aumento da consciência dos dentistas após a epidemia dos opióides nos Estados Unidos.²⁸ Muitos dentistas acabavam prescrevendo opióides por um período maior que o necessário, aumentando a incidência de dependência.²⁹

Em 2022, um estudo transversal realizado nos EUA, analisou prescrições feitas por cirurgiões bucomaxilofaciais para controle de dor pós extração de terceiros molares.¹⁴ Um total de 84 cirurgiões responderam o questionário, e os resultados foram os seguintes: a forma de controle da dor pós operatória mais usada foi com uso dos AINEs e de uma combinação de opióide/paracetamol que eram prescritas de forma separadas, relatada por 36% dos participantes. O analgésico opióide mais prescrito foi a hidrocodona, combinada com paracetamol. A quantidade de comprimidos de opióide prescritos por paciente foi de uma média de 10.93 comprimidos, e 79% dos cirurgiões

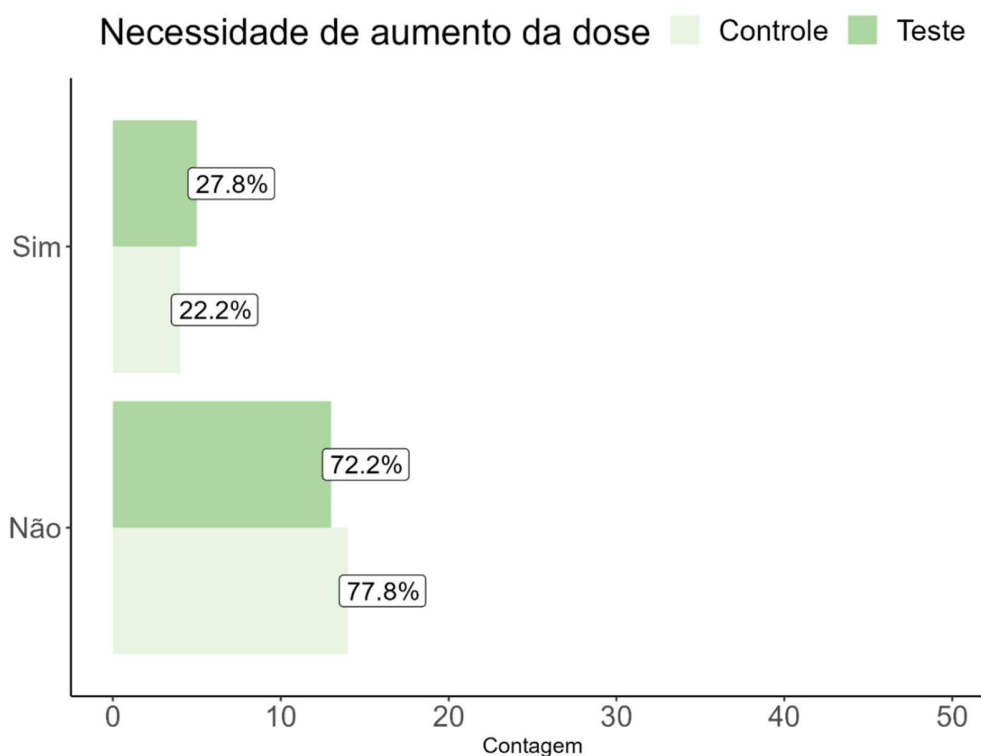
relataram fornecer aos pacientes, informações sobre essas medicações. Esse estudo mostra que, apesar de uma tendência de diminuição da prescrição dos opióides após a epidemia, grande parte dos dentistas ainda prescrevem esses analgésicos de forma rotineira para o controle da dor pós-cirúrgica. Muitos pacientes jovens ainda têm seu primeiro contato com opióides após a realização de um procedimento cirúrgico odontológico.^{36,37}

Uma revisão de literatura, publicada em 2018, mostrou que os dentistas estão mudando as estratégias de manejo da dor pós cirúrgica evitando o uso dos opióides.⁷ Os autores ainda concluíram que a combinação de ibuprofeno e paracetamol é uma boa estratégia para o controle da dor pós-operatória em odontologia e uma alternativa às formulações de opióides.

Como a oxicodona de 5mg não é comercializada no Brasil, os pacientes do presente estudo fizeram uso de um comprimido de 10mg a cada 12 horas no dia. De acordo com um estudo que comparou o uso de ibuprofeno de forma isolada e sua combinação com diferentes doses de oxicodona, a oxicodona, na dose de 10mg, pode diminuir significativamente a dor pós operatória após a extração de terceiros molares inclusos, quando associadas a 400mg de ibuprofeno.¹⁰

No presente estudo foi utilizado o método boca dividida para comparar, em 18 pacientes, a eficácia de uma combinação de medicamentos para dor pós operatória. O método boca dividida facilita na hora de analisar os resultados pois a comparação é sempre feita no mesmo paciente. Uma das perguntas presentes no questionário feito no sétimo dia de pós operatório foi se “o paciente sentiu necessidade de aumento da dose do medicamento recebido”. Apesar de não ter sido encontrado diferenças estatisticamente significantes nos VAS pós operatório de uma forma geral, entre os dois grupos, os pacientes do grupo teste relataram com maior frequência a necessidade de aumento da dose do medicamento que os pacientes do grupo controle (figura 5).

Figura 5 - Necessidade de aumento da dose nos dois grupos



Fonte: A autora, 2024.

Em relação ao uso do medicamento de resgate, 100% dos pacientes do grupo teste (AINE + opióide) sentiram necessidade do uso em algum momento do pós operatório, enquanto no grupo controle (AINE + paracetamol), 83% fizeram o uso. Já em um ensaio clínico realizado na Espanha, o grupo de pacientes que utilizou a combinação AINE + opióide, usou menos a medicação de resgate e sentiram menos dor, apesar de também não ter sido encontrado diferença estatística entre os grupos, na avaliação da dor.²⁷ Esse estudo comparou a eficácia da combinação entre 75 mg de tramadol e 25 mg de dexcetoprofeno com 400 mg de ibuprofeno no controle da dor pós exodontia de terceiros molares inferiores. Talvez o motivo pelo qual os autores não tenham encontrado diferença estatisticamente significativa se deva ao fato de que não foi usada a mesma medicação anti-inflamatória não esteroideal nos dois grupos, dificultando a comparação. Também não foi possível encontrar na metodologia do estudo se houve um tempo

máximo cirúrgico como critério de exclusão, podendo existir tempos cirúrgicos muito diferentes e interferir na dor pós operatória dos pacientes.

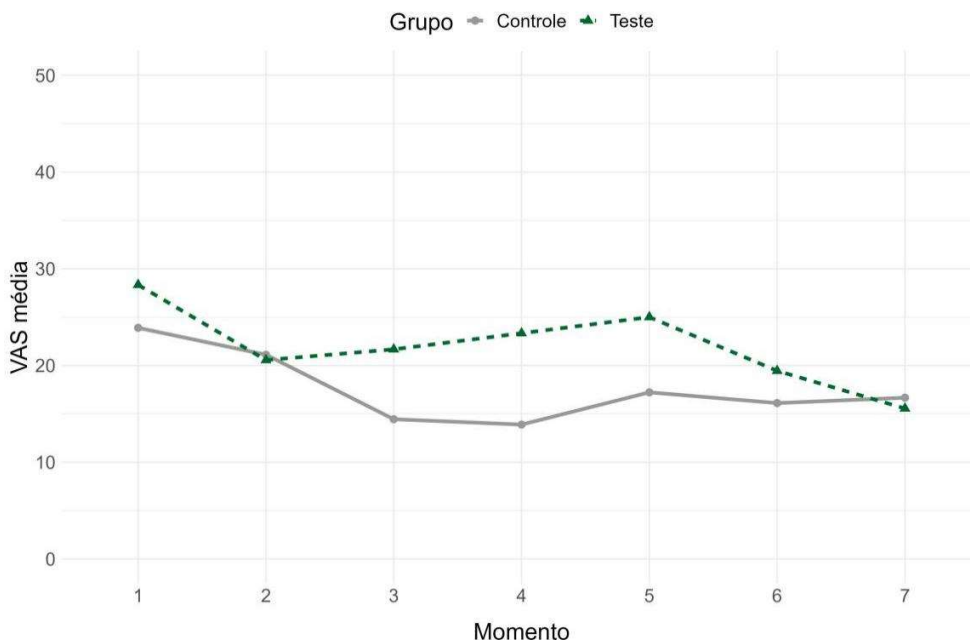
Outro ensaio clínico randomizado do tipo boca dividida teve resultados parecidos com o nosso em relação ao controle da dor.³¹ Esse estudo comparou a eficácia no controle da dor pós exodontia de terceiros molares inferiores entre dois grupos: um contendo a combinação entre 10 mg de cetorolaco, 37,5 mg de tramadol e 325 mg de paracetamol, enquanto o grupo controle recebeu 10 mg de cetorolaco e um comprimido placebo. Os pacientes começaram o uso das medicações 1 hora antes do procedimento e continuaram seu uso por 48 horas. Os resultados corroboram com os encontrados no presente estudo, não houve diferença no controle da dor entre os dois grupos e o grupo teste, apresentou mais efeitos colaterais. Porém devemos enfatizar que nosso estudo comparou duas combinações de medicamentos, diferente do estudo citado acima. Em outros estudos parecidos, o grupo contendo um AINE e um opióide foi mais eficaz.^{27,30,}

O resultado de estudos similares^{27,30,31,32,33} se difere aos resultados encontrados no presente estudo no quesito controle da dor. A maior parte desses estudos compara uma combinação de AINE e opióide com um AINE isolado, portanto o grupo que recebe AINE e opióide apresenta menor dor pós operatória.

Quando comparamos as médias das VAS durante sete dias nos dois grupos, observamos que o grupo teste apresentou logo no segundo momento uma queda significativa de nível de dor, comparada com o grupo controle, porém o grupo teste já iniciou a avaliação com uma média de nível de dor maior que o grupo teste (figura 6).

Em relação a média da abertura de boca, tanto nos grupos teste e controle, tiveram uma diminuição quando comparado D1 com D7, sem diferença estatisticamente significativa entre elas.

Figura 6 - Médias das VAS nos 7 dias.



Fonte: A autora, 2024.

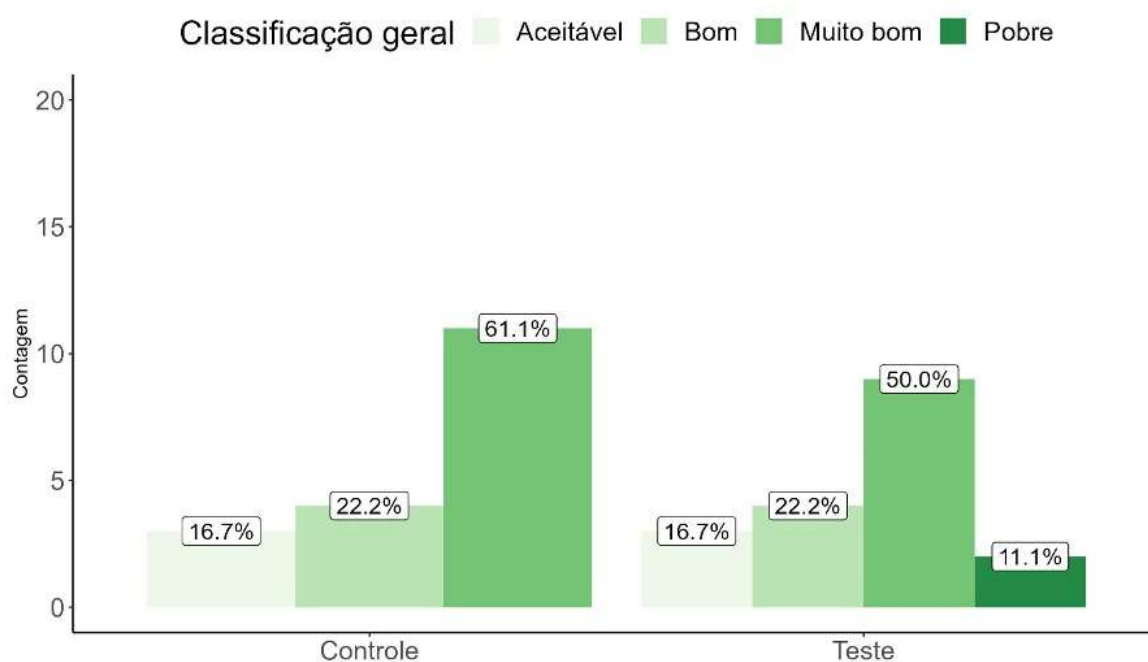
Os efeitos colaterais avaliados no estudo foram náusea, tontura, constipação e dificuldade de respiração. Todos eles foram encontrados mais no grupo teste, mas apenas náusea e tontura tiveram uma diferença estatisticamente significativa. Em outros estudos que comparam combinações de medicamentos, o grupo contendo opióide também teve maior ocorrência de efeitos colaterais.^{27,30,31,33,34} Outros sintomas relatados pelos pacientes foram dor de cabeça e cansaço no grupo controle e sonolência, cansaço, sudorese, taquicardia, soluço, dor de cabeça, dor de ouvido, manchas vermelhas na pele e “sensação de embriaguez”.

Um ponto limitante do estudo se deu ao fato que, alguns pacientes, ao primeiro sinal de incômodo, já partiam para o medicamento de resgate, muitas vezes continuando seu uso regular em todo período pós operatório, o que leva menor confiabilidade da VAS de dor. As cirurgias eram sempre agendadas às 16 horas e os pacientes foram orientados a iniciar o uso da caixinha de medicamentos às 18 horas, que seria o tempo de término do efeito do anestésico local. Porém, alguns pacientes já iniciaram o uso do medicamento de alívio antes do horário planejado, alterando novamente o valor do VAS inicial. Uma

forma de diminuir esse viés seria orientar o paciente a iniciar o uso do medicamento imediatamente após o fim da cirurgia.

Os pacientes foram questionados em relação a classificação da medicação de uma forma geral, levando em consideração alívio da dor e efeitos adversos. As opções de resposta eram: aceitável, bom, muito bom e pobre. No grupo controle, 61,1% dos pacientes avaliaram como muito bom e nenhum como pobre. Já no grupo teste, 50% dos pacientes avaliaram a medicação como muito boa e 11,1% como pobre (figura 7).

Figura 7 - Frequência absoluta e relativa da classificação geral entre os grupos teste e controle



Fonte: A autora, 2014.

Um ensaio clínico randomizado duplo cego³⁸ está em andamento com o objetivo de avaliar se uma combinação de paracetamol com ibuprofeno é inferior a uma combinação de paracetamol com a hidrocodona, que é o opióide mais utilizado nos EUA. O pós operatório de terceiro molar inferior está sendo usado como modelo. A amostra esperada é de 1800 participantes. Os pacientes farão uso da medicação 1 hora após a cirurgia e continuarão por 4-6 horas pelo tempo necessário de acordo com sua demanda

de dor. Estudos como esse são necessários para maior entendimento e possível redução na quantidade de opióides prescrita.

Não há dúvida de que existem situações apropriadas para o uso de opióides em odontologia, e cada paciente deve ser avaliado individualmente para determinar a melhor abordagem para alívio da dor. O objetivo da prescrição é sempre controlar a dor de forma eficaz com o mínimo de efeitos adversos possíveis.

CONCLUSÃO

Após a realização deste estudo foi possível concluir que não houve diferença estatística no controle da dor pós operatória entre a combinação de (oxicodona e ibuprofeno) e (paracetamol e ibuprofeno). Portanto acreditamos que os analgésicos com ação central combinados com AINEs não são melhores no controle da dor do que paracetamol combinado com AINEs. Além disso, os analgésicos opióides aumentam a incidência de sintomas adversos como náusea e tontura.

REFERÊNCIAS

1. Guyton, A. Fisiologia básica. 2ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1977.
2. Andrade, ED. Terapêutica Medicamentosa em Odontologia. São Paulo: Artes Médicas. 2002. 188p
3. Oldfield V, Perry CM. Oxycodone/Ibuprofen combination tablet: a review of its use in the management of acute pain. *Drugs*. 2005;65(16):2337-54. doi: 10.2165/00003495-200565160-00011.
4. Mayer JM, Testa B. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and toxicity of ibuprofen enantiomers. *Drugs Future* 1997 Dec; 22: 1347-66
5. Yagiela JA, Neidle EO, Dowd FJ. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011.
6. Cheung CW, Ching Wong SS, Qiu Q, Wang X. Oral Oxycodone for Acute Postoperative Pain: A Review of Clinical Trials. *Pain Physician*. 2017 Feb;20(2S):SE33-SE52. PMID: 28226340.
7. Moore PA, Hersh EV. Analgesic Therapy in Dentistry: From a Letter to the Editor to an Evidence-Base Review. *Dent Clin North Am*. 2019 Jan;63(1):35-44. doi: 10.1016/j.cden.2018.08.004. PMID: 30447791.
8. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - An over- view of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD010794 (doi: 10.1002/14651858.CD010794.pub2).
9. Moore RA, Derry C. Efficacy of OTC analgesics. *Int J Clin Pract Suppl* 2013;67(178):21–5.
10. Dionne RA, Gordon SM, Moore PA. Prescribing opioid analgesics for acute dental pain: time to change clinical practices in response to evidence and misperceptions. *Compend Contin Educ Dent* 2016;37(6):372–8. quiz79.
11. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1061–75.
12. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P. Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol*. 1989 Nov;29(11):1026-30. doi: 10.1002/j.1552-4604.1989.tb03273.x. PMID: 2689471.
13. Bailey E, Worthington HV, van Wijk A, Yates JM, Coulthard P, Afzal Z. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower

- wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 12;(12):CD004624. doi: 10.1002/14651858.CD004624.pub2. PMID: 24338830.
14. Halepas S, Christiansen C, Koch A, Aziz SR, Shafer DM, Ferneini EM. Opioid-Prescribing Patterns in Connecticut and New Jersey Following Third Molar Extractions. *Anesth Prog.* 2022 Dec 1;69(4):9-14. doi: 10.2344/anpr-69-02-12. PMID: 36534769; PMCID: PMC9773415.
 15. Gupta N, Vujcic M, Blatz A. Opioid prescribing practices from 2010 through 2015 among dentists in the United States: What do claims data tell us? *J Am Dent Assoc* 2018;149(4):237–45.e6.
 16. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;2009(3):CD002763. doi: 10.1002/14651858.CD002763.pub2. PMID: 19588335; PMCID: PMC4170904.
 17. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT. Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen, and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy.* 1990;10(6 (Pt 2)):94S-105S. PMID: 2082318.
 18. Chang DJ, Bird SR, Bohidar NR, King T. Analgesic efficacy of rofecoxib compared with codeine/acetaminophen using a model of acute dental pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Oct;100(4):e74-80. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.04.026. PMID: 16182156.
 19. Korn S, Vassil TC, Kotey PN, Fricke JR Jr. Comparison of rofecoxib and oxycodone plus acetaminophen in the treatment of acute pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate to severe postoperative pain in the third molar extraction model. *Clin Ther.* 2004 May;26(5):769-78. doi: 10.1016/s0149-2918(04)90076-8. PMID: 15220020.
 20. Litkowski LJ, Christensen SE, Adamson DN, Van Dyke T, Han SH, Newman KB. Analgesic efficacy and tolerability of oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg compared with those of oxycodone 5 mg/acetaminophen 325 mg and hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 500 mg in patients with moderate to severe postoperative pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, parallel-group study in a dental pain model. *Clin Ther.* 2005 Apr;27(4):418-29. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.04.010. PMID: 15922815.
 21. Daniels SE, Goulder MA, Aspley S, Reader S. A randomised, five-parallel-group, placebo-controlled trial comparing the efficacy and tolerability of analgesic combinations including a novel single-tablet combination of ibuprofen/paracetamol for postoperative dental pain. *Pain.* 2011 Mar;152(3):632-642. doi: 10.1016/j.pain.2010.12.012. Epub 2011 Jan 22. PMID: 21257263.

22. Derry S, Derry CJ, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus oxycodone for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 26;2013(6):CD010289. doi: 10.1002/14651858.CD010289.pub2. PMID: 23801549; PMCID: PMC6494203.
23. 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*. 2015 Jun 8;10(6):e0127611. doi: 10.1371/journal.pone.0127611. PMID: 26053953; PMCID: PMC4459961.
24. Watson H, Hildebolt C, Rowland K. Pain Relief with Combination Acetaminophen/Codeine or Ibuprofen following Third-Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Med*. 2022 May 30;23(6):1176-1185. doi: 10.1093/pm/pnab334. PMID: 34850186.
25. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-19.
26. Malamed, S.F Manual de anestesia local. 5a ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.
27. Vallecillo C, Vallecillo-Rivas M, Galvez R, Vallecillo-Capilla M, Olmedo-Gaya MV. Analgesic Efficacy of Tramadol/Dexketoprofen Vs Ibuprofen after Impacted Lower Third Molar Extraction: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Evid Based Dent Pract*. 2021; 21(4): 101618.
28. Han JT, Susarla SM, Dodson TB, Lang MS. Are Oral and Maxillofacial Surgeons Prescribing Fewer Opioids and More Non-Narcotic Analgesics for Postoperative Pain After Third Molar Removal? *J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 78(3): 358-65.
29. Mutlu I, Abubaker AO, Laskin DM. Narcotic prescribing habits and other methods of pain control by oral and maxillofacial surgeons after impacted third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 71(9): 1500-3.
30. La Monaca G, Pranno N, Annibali S, Polimeni A, Pompa G, Voza I, et al. Comparative analgesics effects of single-dose preoperative administration of paracetamol (acetaminophen) 500 mg plus codeine 30 mg and ibuprofen 400 mg on pain after third molar surgery. *J Evid Based Dent Pract*. 2021; 21(4): 101611.
31. Furtado de Carvalho M, Slusarenko da Silva Y, Reher P, Naclerio-Homem MDG. Analgesia and side effects of codeine phosphate associated with paracetamol vs. paracetamol after the extraction of mandibular third molars: a randomized double-blind clinical trial using the split-mouth model. *Oral Maxillofac Surg*. 2021; 25(1): 49-53.
32. Van Dyke T, Litkowski LJ, Kiersch TA, Zarringhalam NM, Zheng H, Newman K. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain: a double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. *Clin Ther*.

33. Martins LD, Rezende M, Loguercio AD, Bortoluzzi MC, Reis A. Analgesic efficacy of ketorolac associated with a tramadol/acetaminophen combination after third molar surgery - a randomized, triple-blind clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Jan 1;24(1):e96-e102.
34. Zupelari-Goncalves P, Weckwerth GM, Calvo AM, Simoneti LF, Dionisio TJ, Brozowski DT, Torres EA, Lauris JRP, Faria FAC, Santos CF. Efficacy of oral diclofenac with or without codeine for pain control after invasive after bilateral third molar extractions.
35. Gostin LO, Hodge JG, Noe SA. Reframing the opioid epidemic as a national emergency. *JAMA* 2017;318(16):1539–40.
36. American Dental Association: Substance Use Disorders. 2022; Available from: <https://www.ada.org/en/advocacy/current-policies/>.
37. Gupta N, Vujicic M, Blatz A. Opioid prescribing practices from 2010 through 2015 among dentists in the United States: What do claims data tell us? *J Am Dent Assoc* 2018;149(4):237–45.e6.
38. Feldman CA, Fredericks-Younger J, Lu SE, Desjardins PJ, Malmstrom H, Miloro M, Warburton G, Ward B, Ziccardi V, Fine D. The Opioid Analgesic Reduction Study (OARS)-a comparison of opioid vs. non-opioid combination analgesics for management of post-surgical pain: a double-blind randomized clinical trial. *Trials*. 2022 Feb 17;23(1):160.

ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
 Sub Reitoria de Pós-graduação e Pesquisa
 Termo De Consentimento Livre e Esclarecido

O presente termo refere-se a um convite a participação do (a) Sr. (a) _____, _____ anos, sexo _____ ou sob responsabilidade de seu presente legal Sr. (a) _____, a participar como sujeito de pesquisa intitulado: "EFEITOS ANALGÉSICOS DO USO DE IBUPROFENO/OXICODONA VERSUS IBUPROFENO/PARACETAMOL EM CIRURGIA DE EXTRAÇÃO DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES: ESTUDO COMPARATIVO ". A pesquisa tem como objetivo comparar os parâmetros pós operatórios (dor, trismo presença de alveolite e efeitos adversos) após exodontia de terceiros molares inferiores. Os pacientes serão submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores bilateralmente e avaliados a partir da comparação entre o grupo controle (ibuprofeno com paracetamol) e o lado do grupo teste (ibuprofeno com oxicodona). Os participantes da pesquisa serão avaliados no sétimo dia pós operatório, e responderão questionários. No estudo sua identidade se manterá em sigilo. O paciente será previamente informado das possíveis complicações referentes ao procedimento. Os riscos durante a exodontia dos terceiros molares são as mesmas de qualquer cirurgia oral menor. Somente no final do estudo se poderá concluir os benefícios da utilização dos diferentes protocolos. Não haverá nenhuma forma de pagamento pela participação do estudo e caso o seu filho (a) ou senhor (a) se recuse a participar, sua vontade será respeitada. Os resultados da pesquisa serão apresentados e deverão ser publicados em eventos científicos. Caso interesse ao participante, ele poderá ter acesso aos resultados a qualquer momento.

Assim se o (a) Sr. (a) aceitar o convite para participar da pesquisa (ou em caso do menor, permitir a participação do menor), sabendo que a qualquer momento poderá deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu cuidado e tratamento na instituição, por favor, preencha os dados abaixo:

Eu, _____, RG _____, fui devidamente esclarecido do projeto de pesquisa acima citado e aceito o convite para participar.

_____ de _____ de 2022

 (assinatura do participante)

 (assinatura do pesquisador responsável)

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS ANALGÉSICOS DO USO DE IBUPROFENO/OXICODONA VERSUS IBUPROFENO/PARACETAMOL EM CIRURGIA DE EXTRAÇÃO DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES: ESTUDO COMPARATIVO

Pesquisador: IOLANDA ZANOTELLI LEMOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56305422.4.0000.5259

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.523.850

Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo registrado do protocolo "Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1883197" e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Independente do grau de complexidade após qualquer procedimento cirúrgico mediadores inflamatórios são liberados, desencadeando uma resposta inflamatória e sensibilizando terminações nervosas locais. Neste estudo prospectivo, duplo cego, randomizado, boca-dividida 20 pacientes serão avaliados nos pós operatório de exodontia de terceiros molares inclusos, nos seguintes parâmetros: trismo, dor, alveolite e efeitos adversos. A avaliação do trismo acontecerá no 7 dia pós operatório, através da medição em milímetros da abertura de boca e presença. A avaliação de dor e efeitos adversos será realizada através da escala analógica visual e numérica e relatório do paciente, nos dois momentos cirúrgicos. O objetivo geral desse trabalho é comparar, através de um ensaio clínico randomizado duplo cego do tipo boca dividida, medicamentos analgésicos farmacodinamicamente diferentes, e suas ações no pós operatório da exodontia de terceiros molares inclusos.

Endereço: Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br

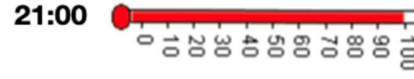
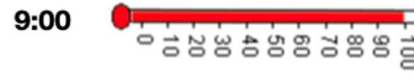
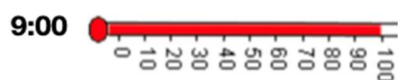
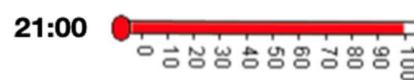
ANEXO C - Randomização feita através da Tabela de Números Aleatórios gerado por um programa de computador

Número	Paciente	1	2	
		Direita	Esquerda	
1	A1	Controle		1 Teste
2	B2	Teste		2 Controle
3	C3	Controle		
4	A4	Controle		
5	B5	Teste		
6	C6	Controle		
7	A7	Teste		
8	B8	Controle		
9	C9	Controle		
10	A10	Controle		
11	B11	Teste		
12	C12	Teste		
13	A13	Controle		
14	B14	Teste		
15	C15	Teste		
16	A16	Teste		
17	B17	Controle		
18	C18	Teste		
19	A19	Controle		
20	B20	Controle		

ANEXO D - Ficha preenchida pelo paciente com VAS.LADO DIREITO **Avaliação da Dor**

Data:

Paciente:



MEDICAMENTO DE RESGATE (DIPIRONA)

DIA(s):

Horas(s):

EFEITOS COLATERAIS: (nausea, tontura, constipação, dificuldade de respiração)

ANEXO E - Ficha preenchida pelo cirurgião avaliador.

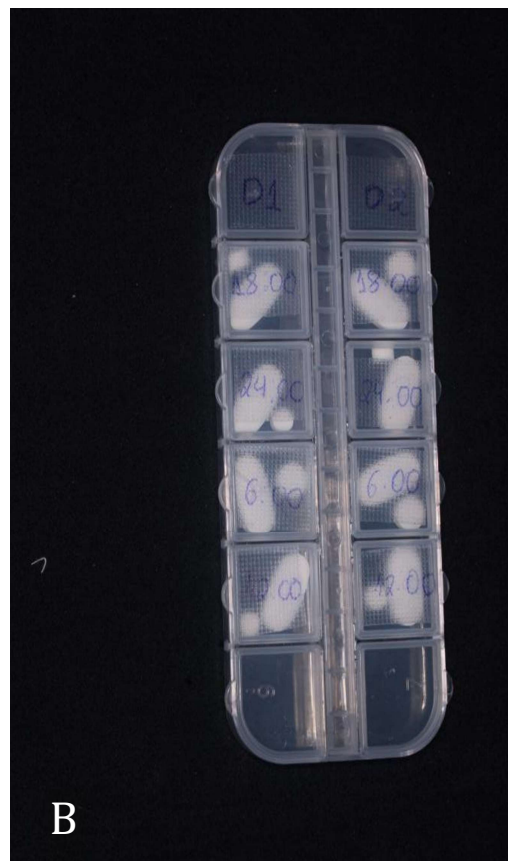
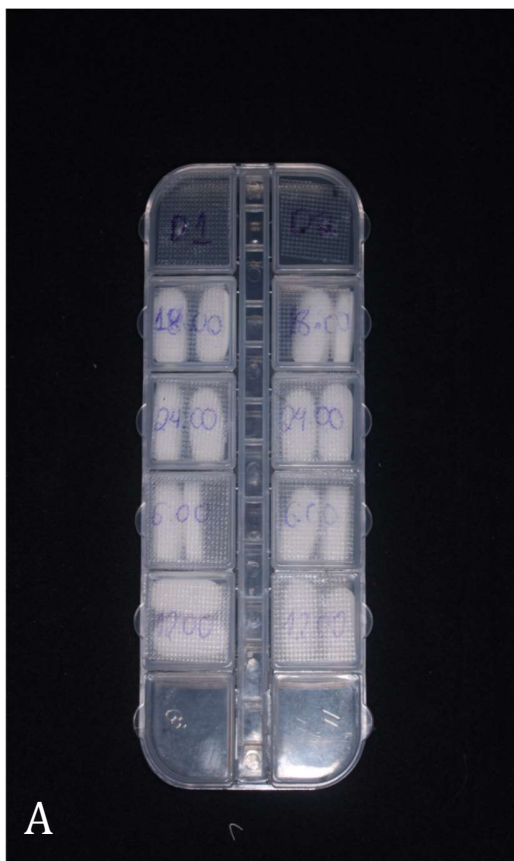
FICHA INICIAL DE AVALIAÇÃO

NOME: CLASSIFICAÇÃO DO TERCEIRO MOLAR INFERIOR:
 IDADE: DIREITO:
 SEXO: ESQUERDO:
 CONTATO:
 ALERGIA:
 SIM NÃO. Qual?
 INTOLERÂNCIA A LACTOSE:
 SIM NÃO
 USO DE MEDICAMENTO:

Abertura de Boca	Data	Direito	Esquerdo
Pré-Operatório			
7 dia			

FICHA DE AVALIAÇÃO PÓS OPERATÓRIA

LADO DIREITO Tempo cirúrgico:	LADO ESQUERDO Tempo cirúrgico:
Presença de dor intensa no momento da avaliação? SIM NÃO	Presença de dor intensa no momento da avaliação? SIM NÃO
Se sim, dor começou em qual dia?	Se sim, dor começou em qual dia?
Presença de alveolite no momento da avaliação? SIM NÃO	Presença de alveolite no momento da avaliação? SIM NÃO
Foi necessário o uso do medicamento de alívio em algum dia?	Foi necessário o uso do medicamento de alívio em algum dia?
Em algum dia no pós operatório sentiu algum dos sintomas :	Em algum dia no pós operatório sentiu algum dos sintomas :
Náusea SIM NÃO Qual dia?	Náusea SIM NÃO Qual dia?
Tontura: SIM NÃO Qual dia?	Tontura: SIM NÃO Qual dia?
Dificuldade de respiração: SIM NÃO Qual dia?	Dificuldade de respiração: SIM NÃO Qual dia?
Constipação intestinal: SIM NÃO Qual dia?	Constipação intestinal: SIM NÃO Qual dia?
Sentiu necessidade de aumentar a dose do remédio? SIM NÃO Quais dias?	Sentiu necessidade de aumentar a dose do remédio? SIM NÃO Quais dias?
De uma forma geral, como você classificaria os efeitos da medicação que recebeu? POBRE BOM ACEITÁVEL MUITO BOM	De uma forma geral, como você classificaria os efeitos da medicação que recebeu? POBRE BOM ACEITÁVEL MUITO BOM

ANEXO F - Fotos da caixa de medicamentos entregue aos pacientes.

Legenda: A) Caixa de medicamentos entregue ao paciente do lado controle (ibuprofeno + paracetamol).

B) Caixa de medicamentos entregue ao paciente no lado teste (ibuprofeno + oxicodona).