

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

**EFICÁCIA DO ROFECOXIBE E DO DICLOFENACO SÓDICO NO CONTROLE
DA DOR, EDEMA E TRISMO EM EXODONTIAS DOS TERCEIROS MOLARES
INFERIORES**

TERCIO CARNEIRO RAMOS

Fortaleza

2004

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

**EFICÁCIA DO ROFECOXIBE E DO DICLOFENACO SÓDICO NO CONTROLE
DA DOR, EDEMA E TRISMO EM EXODONTIAS DOS TERCEIROS MOLARES
INFERIORES**

TERCIO CARNEIRO RAMOS

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Co-orientador: Prof. Eduardo Azoubel

FORTALEZA

2004

TERCIO CARNEIRO RAMOS

**EFICÁCIA DO ROFECOXIBE E DO DICLOFENACO SÓDICO NO CONTROLE
DA DOR, EDEMA E TRISMO EM EXODONTIAS DOS TERCEIROS MOLARES
INFERIORES**

Dissertação aprovada em 22 de dezembro de 2004

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Geanne Matos Cunha

Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Vilma de Lima

Universidade Federal do Ceará

DEDICATÓRIA

“Dedico esta dissertação a JESUS que permite acesso ao meu DEUS que me orienta em todos os momentos da minha vida”.

Tercio Carneiro Ramos

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha esposa Maria Emilia pelo apoio que me sustenta em todo e qualquer momento da nossa convivência a dois.

Aos meus filhos, João Victor e André pela alegria em botá-los no colo.

A minha sogra Dona Helena pelo apoio sempre importante na dificuldade

A minha Orientadora, Prof^a Dr^a Maria Elisabete Amaral de Moraes , pelos ensinamentos, orientações e correções desta dissertação, bem como, o apoio durante o curso do mestrado e na etapa clínica da pesquisa.

Ao Prof. Manoel Odorico de Moraes Filho pelo acolhimento sempre produtivo dispensado e pelo fornecimento do material de qualidade e refino.

Aos meus pais Antonio Ramalho e Maria da Gloria pelo entusiasmo apresentado nesta etapa da minha vida.

Ao meu Co-orientador Prof. Eduardo Azoubel pelo inestimável trabalho na realização das cirurgias

A Prof^a Claudia do Ó pelas correções, disponibilidade e ajuda nesse periodo

A colega Prof^a Cecília Azoubel pelo estímulo e apoio no grupo da Farmacologia

A colega Marne pela ajuda na análise estatística e textual

Ao colega Antonio Barroso pelos contatos telefônicos sempre produtivos

A colega Clarissa Pinto pela tradução do inglês

As colegas da UNIFAC Flávia, Fábria, Rosana, Malu, Gilmará, Arnaldo e Maria Teresa pela alegria e presteza sempre dispensadas

Ao Silvio pela ajuda na formatação gráfica e impressão

Aos alunos da FBDC, Erica, Pedro, Carla, Flávia e Lívia pela ajuda na coleta dos dados

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
±	mais ou menos
µg/L	micrograma por litro
AA	ácido araquidônico
Adm	administração do fármaco
AINES	antiinflamatórios não esteroidais
AMPc	adenosina monofosfato cíclico
AUC	área sob a curva
cm	centímetro
CNS-MS	Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
COX-1	ciclooxigenase-1
COX-2	ciclooxigenase-2
CRF	Case Report Formulary (Formulário para Relato de Caso)
DP	desvio padrão
FBDC	Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências
FDA	Food and Drug Administration (Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos)
g	grama
h	hora
IC ₅₀	concentração de inibição de 50% da atividade da COX
IL1	interleucina – 1
LPS	lipopolissacarídeo
m/dL	miligrama por decilitro
mg	miligrama
mg/mL	miligrama por mililitro
mg/dia	miligrama por dia
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
ng/mL	nanograma por mililitro

PG	prostaglandina
PGD ₂	prostaglandina D
PGE ₂	prostaglandina E
PGG ₂	prostaglandina G
PGH ₂	prostaglandina H
PGHS	prostaglandina endoperóxido sintetase
PGI ₂	prostaciclina
PVPI	polivinilpirrolidona
RNA _m	ácido ribonucléico mensageiro
SNC	sistema nervoso central
TNF	fator de necrose tumoral
UFC	Universidade Federal do Ceará
VIGOR	(Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) (Pesquisa de desfechos gastrintestinais do Vioxx)

LISTA DE FIGURAS

Item	Descrição	Pág.
Figura 1.	Classificação dos terceiros molares segundo Pell e Gregori (1933).....	3
Figura 2.	Cascata de formação das PG's.....	9
Figura 3.	Estrutura molecular do diclofenaco.....	14
Figura 4.	Estrutura molecular do rofecoxibe.....	15
Figura 5.	Terceiro molar inferior esquerdo, (seta) impactado em posição classe II B (Pell e Gregori) mesioangulado (Winter).....	26
Figura 6.	Paciente com campos cirúrgicos estéreis para cirurgia do terceiro molar inferior.....	30
Figura 7.	Incisão mucoperiostal e descolamento do retalho por vestibular em terceiro molar inferior.....	30
Figura 8.	Levantamento de retalho mucoperiósteo e exposição da cortical do osso alveolar.....	31
Figura 9.	Osteotomia com broca esférica visando remoção de osso alveolar e apoio das alavancas de extração.....	31
Figura 10.	Alvéolo pós-exodontia do terceiro molar inferior.....	32
Figura 11.	Sutura simples interrompida para reposicionamento do retalho pós-exodontia.....	32
Figura 12.	Escala visual analógica de dor (EVA) com dez pontos.....	35
Figura 13.	Escala de dor categorizada em quatro intensidades.....	35
Figura 14.	Avaliação do edema com fita métrica no pré e pós-operatório.....	35
Figura 15.	Avaliação da abertura bucal com paquímetro digital no pré e pós-operatório.....	36
Figura 16.	Edema pós-exodontia lado direito.....	43
Figura 17.	Avaliação do edema entre os grupos rofecoxib e diclofenaco.....	43
Figura 18.	Avaliação entre as medidas de abertura bucal nos grupos diclofenaco e rofecoxibe.....	44

LISTA DE TABELAS

Item	Descrição	Pág.
Tabela 1::	Material e equipamento utilizado na etapa clínica do ensaio.....	22
Tabela 2:	Exames vinculados ao processo de seleção.....	25
Tabela 3:	Itens da anamnese avaliados nos voluntários.....	26
Tabela 4:	Valores quantitativos da idade e sexo dos pacientes selecionados.....	39
Tabela 5:	Duração do intervalo de tempo durante o procedimento cirúrgico.....	40
Tabela 6:	Freqüências do tipo de dor pós-operatória em função do tempo para o grupo rofecoxibe pela escala categorizada.....	41
Tabela 7:	Freqüências do tipo de dor pós-operatória em função do tempo para o grupo diclofenaco pela escala categorizada.....	41
Tabela 8:	Comparativo entre os grupos rofecoxib e diclofenaco pela escala categorizada de dor.....	41
Tabela 9:	Comparativo entre os grupos rofecoxib e diclofenaco pela escala visual analógica (EVA).....	42
Tabela 10:	Comparativo do consumo de medicação de resgate entre os grupos rofecoxibe e diclofenaco.....	45
Tabela 11:	Consumo de medicação de resgate (Tylenol® 750 mg) entre os grupos rofecoxibe e diclofenaco sódico.....	45
Tabela 12:	Ocorrência de eventos adversos durante período de administração dos medicamentos pós exodontia dos terceiros molares inferiores.....	46
Tabela 13:	Relação de custo entre as drogas com e sem medicação de resgate.....	47
Tabela 14:	Custo do tratamento quando associado um protetor gástrico....	47

RESUMO

RESUMO:**EFICÁCIA DO ROFECOXIBE E DO DICLOFENACO SÓDICO NO CONTROLE DA DOR, EDEMA E TRISMO EM EXODONTIAS DOS TERCEIROS MOLARES INFERIORES:**

Tercio Carneiro Ramos. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica. Fortaleza, 2004. Orientadora: Maria Elisabete Amaral de Moraes.

Novos fármacos antiinflamatórios não esteroidais, inibidores específicos de COX-2, têm chegado ao mercado com grande aceitação por parte de clínicos e pacientes. Este trabalho testou a eficácia terapêutica e o custo do tratamento do rofecoxibe 50 mg/dia, V.O. comparativamente com o diclofenaco sódico 50 mg, V.O., de 8 em 8 horas, no controle da dor, edema e do trismo pós-operatório da exodontia de terceiros molares inferiores em 59 pacientes, 30 no grupo rofecoxibe e 29 no grupo diclofenaco sódico. As avaliações foram feitas nos momentos do pré-operatório, 30 minutos do pós-operatório que coincidia com a administração dos fármacos e 0,5; 1,0; 2,0; 24; 48; 72 e 192 h pós-administração. O rofecoxibe ofereceu um analgesia superior ao diclofenaco quando avaliado o sintoma dor por uma escala categorizada. Proporcionalmente, os pacientes que relataram analgesia completa nos intervalos de 1 e 2 h chegaram a 50 e 60,71% no grupo rofecoxibe, e 14,28 e 25,92% no grupo diclofenaco respectivamente. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Quando a avaliação feita foi pela escala visual analógica EVA, os escores de dor para o grupo diclofenaco foram superiores ao rofecoxibe nos momentos de 1 e 2 horas, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). O consumo de medicação de resgate no grupo rofecoxibe foi significativamente menor nas primeiras 24 h do pós-operatório em relação ao diclofenaco ($p < 0,05$.) Rofecoxibe, quando comparado ao diclofenaco, apresentou maiores médias do edema, essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no pico de 48 h do pós-operatório. Não existiu diferença estatisticamente significativa no controle do trismo entre os medicamentos. Rofecoxibe apresentou um custo maior de 257,49% sobre o tratamento com o diclofenaco sódico genérico

e de 73,06% sobre o Voltaren[®]. Quando indicado um protetor gástrico, associado ao diclofenaco o rofecoxibe pode ser a opção mais econômica isoladamente.

Palavras-chaves: diclofenaco, rofecoxibe, paracetamol, exodontia, terceiro molar,

ABSTRACT

ABSTRACT

EFFICACY OF ROFECOXIB AND DICLOFENAC SODIUM IN THE CONTROL OF PAIN AND, SWELLING AND TRISMUS AFTER SURGICAL REMOVAL LOWER THIRD MOLAR. Tercio Carneiro Ramos. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Master's Dissertation. Post-Graduate Program in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Federal University of Ceara, 2004

New selective COX-2 inhibitors non-steroidal antiinflammatory agents have been used with great approval by clinicians and patients. This work evaluated the therapeutic efficacy and the costs of the rofecoxib 50 mg/day, p.o. treatment compared to diclofenac sodium 50 mg, p.o 8/8h in the control of pain, swelling and trismus during the postoperative of the third lower molar exodontia in 59 patients, 30 in the rofecoxib group and 29 in the diclofenac sodium group. The assessment were made during the preoperative, 30 minutes after the surgical procedure, which corresponded with the administration of the drugs, and 0.5; 1.0; 2.0; 24; 48; 72 and 192h after the drugs administration. The rofecoxib provided a higher analgesia than diclofenac when the symptom pain was evaluated by a distinguished scale. In proportion, after the intervals of 1 and 2 hours, 50 and 60.71% of the patients in the rofecoxib group and 14.28 and 25.92% in the diclofenac group, respectively, referred complete analgesia. This difference was statistically significant ($p < 0.05$). When the assessment was made by the EVA analogical visual scale, the diclofenac group pain scores were higher than rofecoxib after 1 and 2 hours. This difference was also statistically significant ($p < 0.05$). The use of the rescue medication in the rofecoxib was significative lower compared with diclofenaco group ($p < 0.05$). When Rofecoxib was compared to diclofenac, presented higher averages of swelling. This difference was statistically ($p < 0.05$) 48h after the surgical procedure. There was no statistically significant difference in the trismus control with the use of the medications. Rofecoxib presents a higher cost of 257.49% if compared to the treatment of generic diclofenac and 73.06% if compared to Voltaren. When indicated a gastric protector associated to diclofenac, the rofecoxib is the most economic option isolated.

Key-words: diclofenac, rofecoxib, acetaminophen, surgical removal, third molar

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	v
AGRADECIMENTOS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xiv
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xix
SUMÁRIO	xxi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Aspectos gerais da reação inflamatória.....	5
1.2 Mediadores inflamatórios envolvidos no processo de migração de neutrófilos.....	7
1.2.1 <i>Metabolismo do ácido araquidônico</i>	8
1.3 Diferenças estruturais ente a COX-1 e a COX-2.....	11
1.4 Papel das prostaglandinas no processo inflamatório.....	11
1.5 Prostaglandinas e mecanismo de dor.....	12
1.6 Prostaglandinas X mecanismo de edema e trismo.....	12
1.7 Medicamentos antiinflamatórias não esteroidais.....	13
1.7.1 <i>Diclofenaco sódico</i>	13
1.7.2 <i>Rofecoxibe</i>	15
2 JUSTIFICATIVA	18
3 OBJETIVOS	19
3.1 Geral.....	20
3.2 Específicos.....	20
4 MATERIAIS	22
5 MÉTODO	24
5.1 Delineamento do estudo e randomização.....	24
5.2 Seleção dos voluntários.....	24
5.2.1 <i>Critérios de inclusão do voluntário</i>	27
5.2.2 <i>Critérios de exclusão do voluntário</i>	27
5.2.3 <i>Outras condições e restrições ao protocolo</i>	28
5.3 Aspectos éticos.....	28
5.4 Descrição do procedimento odontológico.....	29

5.5 Procedimentos pós-cirúrgicos.....	33
5.6 Regime posológico.....	34
5.7 Medicamento de resgate para analgesia.....	34
5.8 Avaliação da dor.....	34
5.9 Avaliação do edema.....	35
5.10 Avaliação do trismo.....	36
5.11 Aspectos farmacoeconômicos.....	36
5.12 Registro de eventos adversos.....	36
5.13 Métodos estatísticos.....	37
6 RESULTADOS.....	38
6.1 Amostra em estudo: Voluntários.....	39
6.2 Dados demográficos.....	39
6.3 Tempo cirúrgico.....	39
6.4 Avaliação da dor pós-operatória.....	40
6.5 Avaliação do edema pós-operatório.....	42
6.6 Avaliação do trismo.....	43
6.7 Consumo de medicação de resgate (Tylenol® 750 mg).....	44
6.8 Eventos adversos.....	45
6.9 Aspectos farmacoeconômicos do tratamento.....	46
7 DISCUSSÃO.....	48
8 CONCLUSÃO.....	57
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
ANEXOS.....	72
Anexo 1 – CRF.....	73
Anexo 2 – Parecer COMEPE 113/03.....	100
Anexo 3 – Parecer FBDC.....	101
Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	102

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os terceiros molares são os últimos dentes a aparecerem na cavidade bucal durante a seqüência normal de erupção. Quando isto não ocorre esses dentes perdem as suas forças de erupção e permanecem retidos ou impactados, ora na mandíbula (dentes inferiores), ora na maxila (dentes superiores).

Dentre os dentes que não conseguiram chegar à erupção completa, ou seja, aqueles que se tornaram retidos ou impactados, os 3º molares inferiores chegam a 86% enquanto que no arco superior sua freqüência é de 33%. As retenções podem ser intra-óssea (todo o dente está dentro do osso alveolar), subgingival (o dente está retido apenas pelo capuz gengival) ou semi-retido (parte no osso e parte no tecido gengival), o que corresponde a uma posição intermediária (MARZOLA, 2000). Os 3º molares podem não conseguir sua erupção também por impactação de dentes vizinhos (COLOMBINI, 1991).

A retenção dos terceiros molares foi classificada em seis posições por Pell e Gregori em 1937, de acordo com o espaço existente entre a borda anterior da mandíbula e a face distal do segundo molar, como também a profundidade no arco dental. Na classificação da **posição I** o diâmetro mesiodistal da coroa do terceiro molar está à frente do ramo da mandíbula; **na posição II** o terceiro molar está posicionado parcialmente dentro do ramo mandibular; e a **posição III** o dente está totalmente dentro do ramo. Com relação à profundidade estão classificados em **posição A**, a face oclusal do dente está no mesmo nível do segundo molar; **posição B**, a face oclusal do dente está localizada no terço médio; e na **posição C** a face oclusal está localizada abaixo do terço cervical. Os terceiros molares inferiores retidos freqüentemente afetam adultos jovens, saudáveis e normalmente sem doenças sistêmicas.

Com relação ao seu longo eixo, Winter (1926) apud Zorzeto et al. (2000) classificou os terceiros molares em verticalizado, mesioangulado e distoangulado. Marzola (2000) ampliou essa classificação tomando como parâmetro o longo eixo do segundo molar, ou seja, a posição vertical sem inclinação, a mesioangulada com

o longo eixo mesializado e a posição distoangulado com o longo eixo do terceiro molar deslocado para distal.

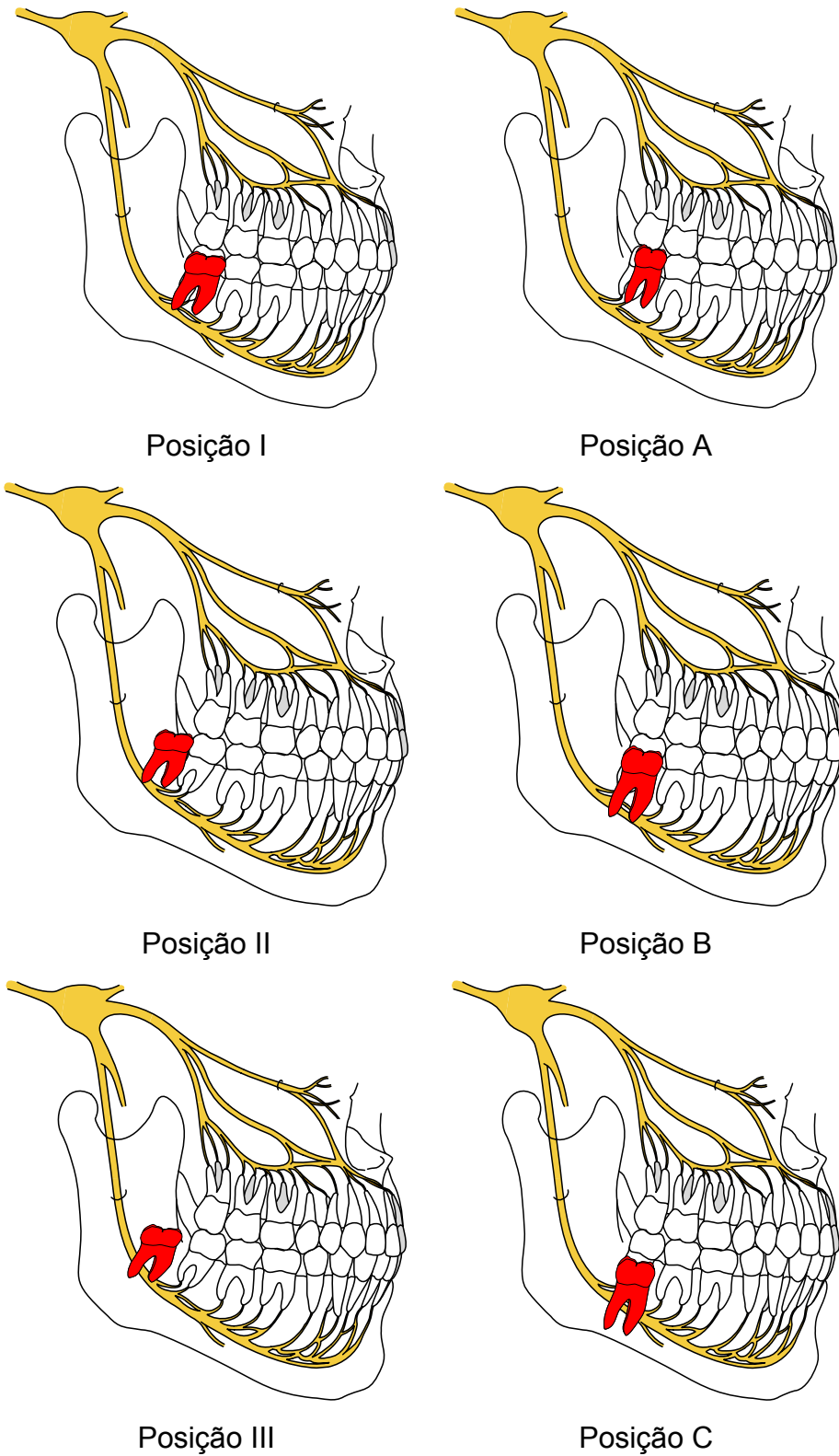


Figura 1. Classificação dos terceiros molares segundo Pell e Gregori (1933)

Essas classificações servem como parâmetros para se estabelecer o planejamento e o grau de dificuldade na cirurgia de remoção do 3º molar, bem como o prognóstico do pós-operatório (BERGE e BOE, 1994).

A remoção dos terceiros molares inferiores, que não conseguiram realizar sua erupção, devem ser indicados para exodontia tão logo o diagnóstico tenha sido feito, visando principalmente à prevenção da pericoronarite, doença periodontal, cárie, fratura de mandíbula, do processo inflamatório e tumoral ou para facilitar o tratamento odontológico (PETERSON, 2000).

O ato cirúrgico da remoção desses dentes requer incisão em tecido mole, descolamento de mucoperiósteo, corte do dente e/ou de tecido ósseo numa região mandibular bastante compacta. (BERGE e BOE, 1994; WINTHER, 1977). Esse procedimento gera um processo inflamatório que acarreta um pós-operatório com dor e edema em mais de 50% dos pacientes (GREGORI, 1996; ZORZETTO et al., 2000), chegando a 94%, 95% e 88% de dor, edema e trismo respectivamente (Armstrong et al., 1996). Essa condição tem-se mostrado útil na avaliação de vários fármacos e esquemas terapêuticos, como nos anestésicos locais, onde se verifica a profundidade, início de ação, duração e efeitos sistêmicos das soluções anestésicas. Por se tratar de um procedimento que desperta medo e ansiedade, presta-se também para ensaios clínicos com ansiolíticos e sedativos ou técnicas de sedação diferentes. O pós-operatório tem sido utilizado para avaliar analgésicos e antiinflamatórios no controle da dor, edema e trismo, eventos adversos que invariavelmente acompanham estas cirurgias (MEECHAN e SEYMOUR, 1993).

A remoção do 3º molar é um modelo de dor aguda amplamente utilizado na comunidade científica pelo fato de ser relativamente simples, cuja operacionalização permite uma avaliação rápida e uma facilidade no recrutamento dos pacientes, além de resultados previsíveis, (KHAN et al., 2002; MORRISON et al., 1999).

Diversas drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINES) já foram testadas neste modelo de dor pós-operatória, como o ibuprofeno por Lokken e

colaboradores, 1975, a indometacina por Petersen em 1975, o ácido acetilsalicílico por Skjelbred em 1984, o diclofenaco por Henrikson e colaboradores em 1985, o diflunisal por Sisk e colaboradores em 1989, Mosley e Martin em 1989, o naproxeno por Sisk e Grover em 1990, o piroxicam por Moraes e Antonini em 1991, o nimesulida por Ragot e colaboradores, em 1993 e o tenoxicam por Roelofse e colaboradores, no mesmo ano.

Todos esses agentes farmacológicos são considerados antiinflamatórios não esteroidais não seletivos, devendo ser diferenciados dos AINES que inibem seletivamente a ciclooxigenase 2 (COX-2).

Essa nova geração de drogas antiinflamatórias não esteroidais, denominados também de Coxib's, parecem indicar uma alternativa mais promissora no controle da dor, porém, com ausência até o momento de ensaios clínicos quanto à eficácia sobre o edema e trismo, os quais afetam substancialmente a qualidade de vida dos pacientes (McGRATH et al., 2003).

1.1 Aspectos gerais da reação inflamatória

A inflamação é uma reação complexa de defesa do organismo que ocorre em especial nos tecidos vascularizados como resposta a agentes lesivos. A reação inflamatória serve para livrar o organismo tanto da causa da agressão, quanto das conseqüências desta. Diversas intervenções na cavidade bucal são realizadas com freqüência pelo Cirurgião Dentista e algumas delas podem evoluir com processo inflamatório, comumente associado a dor, edema e limitação da abertura bucal no pós-operatório. As intensidades desses sinais e sintomas são variadas e vão da leve a intensa a depender da agressão tissular e de fatores relacionados ao indivíduo como: a idade, sexo, limiar de dor, predisposição genética e estado psicológico.

Microscopicamente, a reação inflamatória envolve uma série de fenômenos, que incluem: a) dilatação de arteríolas, capilares e vênulas; b) aumento

de permeabilidade venular e fluxo sangüíneo; c) exsudação de plasma, incluindo-se proteínas; e d) migração de leucócitos para o foco inflamatório.

A resposta imediata e inicial a um agente agressor é denominada de fase aguda da inflamação. Durante seu desenvolvimento ocorrem fenômenos vasculares e celulares que levam ao surgimento dos quatro sinais cardinais da inflamação: dor, calor, edema e rubor, já descritos por Cornellius Celsus, no início da era cristã. A perda de função do tecido ou do órgão lesado foi introduzida posteriormente por Virchow no século XIX, como o quinto sinal (SEDGWICK e WILLOUGHBY, 1985), enquanto que em cirurgias odontológicas parece que o termo trismo estaria mais adequado a esse último sinal (BONGIORNO e MURAD, 1992).

As principais características da fase aguda do processo inflamatório (BAUHMANN e GAUDIE, 1994) são: vasodilatação, com aumento de permeabilidade vascular e exsudação de líquidos e proteínas plasmáticas (eventos vasculares); migração de leucócitos, predominantemente neutrófilos para o foco inflamatório (eventos celulares); e alterações sistêmicas, tais como dor, febre e elevação dos níveis de uma série de proteínas caracterizadas em conjunto como proteínas de fase aguda (alfa-2 macroglobulina, fibrinogênio, heptoglobina, componentes C3a e C5a do complemento, proteína C-reativa).

Dependendo da persistência do estímulo, a reação inflamatória poderá cronificar-se podendo causar a destruição do tecido. A fase crônica, em geral, é de longa duração e está associada em termos histológicos, à presença de linfócitos e de macrófagos e à proliferação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e tecido conjuntivo.

As respostas vasculares e celulares na fase aguda ou crônica da inflamação são mediadas tanto por fatores químicos plasmáticos, quanto celulares. Estas substâncias, denominadas mediadores da inflamação, são formadas concomitantemente e seqüencialmente à resposta inflamatória, no foco inflamado e

atuam amplificando e influenciando a evolução desta resposta (BAUHMANN e GAUDIE, 1994, SIMMONS, et al., 2004).

1.2 Mediadores inflamatórios envolvidos no processo de migração de neutrófilos

Substâncias endógenas e exógenas podem agir como agentes quimiotáticos. Os agentes exógenos mais comuns são os produtos bacterianos, como peptídeos que contêm um aminoácido formil-metionina N-terminal (fMLP), e outros de natureza lipídica (PAF, LTB₄). Dentre os mediadores endógenos, descritos como potentes indutores da migração de neutrófilos, destacam-se os fatores do complemento, os produtos da lipoxigenase e várias citocinas (CYBULSKY et al., 1989; FACCIOLI et al., 1990). Esses mediadores podem ser originados do plasma (sistemas do complemento, das cininas e da coagulação) sob forma de precursores inativos, geralmente mediante uma série de clivagens proteolíticas, ou de células, onde normalmente estão seqüestrados nas granulações intracelulares (histamina e serotonina) e são secretados em resposta a um estímulo. A maioria dos mediadores desempenha atividade biológica inicialmente através da ligação a receptores específicos em células alvo (ROBBINS et al., 1994).

Além desses, a partir de 1990, foi sugerida a participação do óxido nítrico em alterações do processo inflamatório. Esse gás solúvel de radical livre é produzido não apenas pelas células endoteliais, mas também por macrófagos. O seu desenvolvimento no controle do fluxo sangüíneo, na permeabilidade vascular e na migração de leucócitos têm sido demonstrado (SALVEMINI et al., 1996) KUBES et al., 1991).

Desse modo o processo inflamatório é fisiológico e benéfico até certo ponto, principalmente quando ativa vários mecanismos de reparo tecidual e de remoção de tecidos necróticos e organismos invasores. Quando este processo progride além dos limites toleráveis pelo organismo e passa a gerar prejuízos,

como a incapacitação física, dor e retardo na cicatrização o seu controle se faz justificável.

1.2.1 Metabolismo do ácido araquidônico

O dano tissular gera uma perturbação na membrana celular com conseqüente influxo de cálcio e ativação da enzima fosfolipase A_2 que promove a hidrólise da ligação éster dos fosfolipídios de membrana liberando um ácido graxo de 20 carbonos, denominado ácido araquidônico (AA), particularmente na posição do carbono 2 da fosfatidilcolina, fosfatidil inositol e fosfatidil etanolamina (VANE, et al., 1990). Sobre este substrato duas enzimas podem atuar, a ciclooxigenase (COX) e a lipoxigenase.

A via das ciclooxigenases leva a geração de prostaglandinas, as quais incluem-se PGE_2 , PGD_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 (prostaciclina) e tromboxano A_2 (TxA_2), que é um poderoso agregador plaquetário e vasoconstritor, enquanto as prostaglandinas causam vasodilatação e potencializam a formação de edema (SPRINGER, 1994). Na via das lipoxigenases, o principal produto quimiotático para neutrófilos é convertido em uma família de compostos conhecidos como leucotrienos. Desta família, aqueles que contêm cisteinil (LTC_4 , LTD_4 e LTE_4) geram uma intensa vasodilatação e aumentam a permeabilidade vascular enquanto que o LTB_4 causa agregação e adesão de leucócitos, além de quimiotaxia.

A ação da COX, também denominada de prostaglandina endoperóxido H sintase (PGHS), ocorre pela conversão do AA em prostaglandinas a partir da peroxidação do carbono 11 e 15 e fechamento do anel na posição do carbono 8 e 12, bem como tromboxanos (VANE et al., 1990). O AA inicialmente é convertido em um composto intermediário denominado PGG_2 pelo sítio ciclooxigenase e em PGH_2 pelo sítio peroxidase, este não inibido pelos AINES. Nos tecidos, a depender da célula, isomerases tissulares convertem esses intermediários em prostaglandinas e tromboxanos. Por exemplo, em plaquetas a enzima tromboxano sintetase irá converter o PGH_2 em tromboxano A_2 ; no endotélio vascular a prostaciclina sintetase

atuará na síntese de prostaciclina (PGI_2) (SIQUEIRA Jr. e DANTAS, 2000; BROOKS, et al., 1999.)

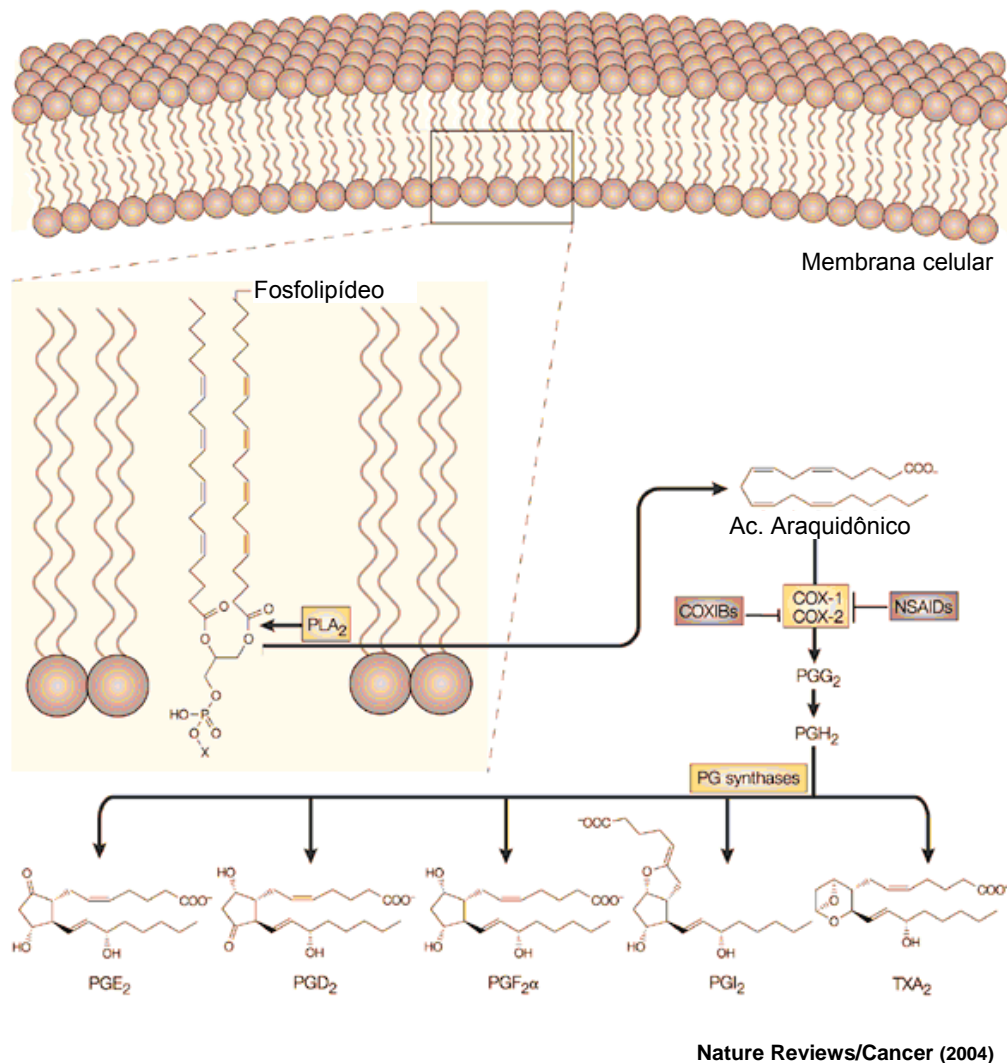


Figura 2. Cascata de formação das prostaglandinas a partir do ácido araquidônico

A ciclooxigenase -1 foi primeiro clonada e identificada em vesículas seminais de carneiro (MERLIE et al., 1988). O termo ciclooxigenase advém de seu mecanismo de ação que é sintetizar peróxidos bicíclicos. Essa enzima é constitutivamente expressa em todo o corpo gerando eicosanóides, termo que advém da origem destes produtos, um ácido de 20 carbonos e quatro duplas

ligações. Os eicosanóides estão envolvidos na fisiologia normal de diversos órgãos como por exemplo: na citoproteção gástrica (WHITTLE et al., 1980), no endotélio vascular (MONCADA et al., 1976), no córtex e na medula renal (LOTE e HAYLOR, 1989) e na agregação plaquetária (SPENCER et al., 1998). A inibição desta COX pelos AINES não seletivos está implicada na ocorrência dos eventos adversos, principalmente os gástricos como: úlceras, sangramento e perfurações (BOMBARDIER et al., 2000); eventos renais como: diminuição da perfusão renal, diminuição do ritmo de filtração glomerular, diminuição da excreção de sódio e potássio, edema, aumento da pressão sanguínea e nefrite intersticial também ocorrem (SWAN et al., 2000); além das alterações na agregação plaquetária com prolongamento no tempo de sangramento (SCHAFER, 1995).

Diante da observação que lipopolissacarídeos (LPS) estimulavam intensamente a produção de prostaglandinas em monócitos, que este aumento era praticamente abolido pela dexametasona (FU et al., 1990), como também que a atividade da COX em macrófagos poderia ser inibida por administração de dexametasona, sem no entanto afetar a produção basal de prostaglandinas (MASFERRER et al., 1990). Esses achados levaram aos pesquisadores a sugerir a existência de uma outra isoenzima que se expressaria na dependência de mecanismos de indução, daí ser denominada de indutível.

No início da década de 90, diversos autores caracterizaram uma nova isoenzima COX a partir de uma fita de RNAm indutível (KUJUBU et al., 1991; XIE et al., 1991) que recebeu a denominação de COX-2, a qual em tecidos normais encontra-se em níveis baixos ou indetectáveis. Já diante de estímulos como mediadores inflamatórios tipos citocinas (IL-1, TNF), fatores de crescimento ou mitogênicos, sua expressão é aumentada em até 10 a 80 vezes (NOVAES e MELLO, 2000). A isoenzima COX-2 também se expressa constitutivamente em alguns tecidos como: cérebro, rim (glomérulos e vasculatura renal), órgãos reprodutivos e na placenta durante o final da gestação (McMURRAY e HARDY, 2002; KOMHOFF et al., 1997 e YAMAGATA et al., 1993).

1.3 Diferenças estruturais entre a COX-1 e a COX-2

O gene que expressa COX-1 possui 22 kilobases e está localizado no cromossomo 9, enquanto o gene para a COX-2 tem 8 kilobases e está localizado no cromossomo 1. A COX-2 tem aproximadamente 60% de sua sequência de aminoácidos idêntica a COX-1, mantendo o mesmo local ativo de peroxidação nas duas enzimas (CROFFORD et al., 1997).

Numa revisão sobre os AINES, Kummer e Coelho, (2002) relataram diferenças significantes entre as COX-1 e COX-2, sendo que o sítio de ligação dos AINES na COX-2 é 25% maior que na COX-1, existindo um local secundário, um sítio catalítico que permitiu o bloqueio seletivo desta enzima sem afetar a COX-1. Além do AA a COX-2 também pode agir no metabolismo do ácido linoléico e linolênico.

1.4 Papel das prostaglandinas no processo inflamatório

O primeiro a propor o mecanismo de inibição de prostaglandinas como o modo de ação dos AINES foi Vane em 1971 (VANE e BOTTING, 1990).

A diversidade dos mecanismos de ação das prostaglandinas, tanto na fisiologia como nos processos patológicos, justifica plenamente o grande número de pesquisas relacionadas à inibição de sua síntese via AINES. As prostaglandinas possuem um papel central na inflamação, principalmente a PGE₂ e PGI₂, agindo tanto na forma autócrina, na própria célula, como na parácrina, em células da vizinhança. Estes prostanóides gerados a partir de vasos sanguíneos locais e dos tecidos lesionados agem como mediadores locais estimulando algumas respostas e inibindo outras como detalhado abaixo (KUMMER e COELHO, 2002; SIMMONS, et al., 2004).

1.5 Prostaglandinas e mecanismo de dor

A remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores gera um trauma tecidual considerável. Prostaglandinas ocorrem fisiologicamente nestes tecidos mediante expressão de COX-1. Inicialmente ocorre redução de PGE₂ na primeira hora do pós-operatório, seguido de um aumento significativo destes níveis compatíveis com a expressão induzida de COX-2. Este aumento, clinicamente, reflete-se como exacerbação da dor pós-operatória ao término do efeito anestésico (GORDON et al., 2002)

Diversos mediadores químicos participam da sensibilização dos nociceptores periféricos como: tromboxanos, serotonina, K⁺, substância P, e principalmente prostaglandinas. Essa sensibilização promove uma alteração no limiar de dor destes nociceptores a ação da bradicinina, histamina e a própria compressão física destas fibras pelo edema, com conseqüente hiperalgesia. Essas terminações nervosas enviam sinais, via fibras aferentes do tipo A delta e C, para o corno posterior da medula onde fazem sinapses principalmente com neurônios das lâminas I, II e V e, como conseqüência, geram a sensibilização central da dor. A partir da medula o estímulo prossegue via trato espinotalâmico para estruturas como tálamo e córtex cerebral onde a informação é decifrada, embora, nesta área exista muito a ser esclarecido sobre a sensibilização dolorosa (KUMMER e COELHO, 2002).

A expressão constitutiva de COX-2 na medula espinhal em ratos foi demonstrada por Yaksh e colaboradores (2001), daí a ação analgésica dos AINES além de reduzir a hiperalgesia periférica, também foi sugerida uma ação central importante por Gordon e colaboradores, (2002).

1.6 Prostaglandinas X mecanismo de edema e trismo

Dentre as prostaglandinas, a PGE₂ e a PGI₂ são os mediadores com um papel mais pronunciado no processo inflamatório. São potentes vasodilatadores pré-capilares, que acarretam uma exagerada pressão hidrostática capilar; potencializa o aumento da permeabilidade vascular da histamina, bradicinina e leucotrienos, que leva ao aumento da pressão coloidosmótica intersticial e,

conseqüentemente, acúmulo de líquido nos tecidos. Esse edema contribui para limitar seriamente o metabolismo tissular, uma vez que aumentando a massa líquida interposta entre o capilar e as células, diminui a difusibilidade do oxigênio produzindo hipóxia e transtornos tróficos (DOUGLAS, 1998). Esses eventos podem contribuir para o metabolismo anaeróbico da fibra muscular com geração de ácido láctico e desenvolvimento do trismo.

A PGI_2 além dos efeitos relacionados acima, também interfere na agregação plaquetária. Essa prostaglandina age sobre os receptores IP, que utiliza a via da adenilato ciclase e aumento do AMPc. Para a PGE_2 são conhecidos, até o momento, três receptores: o EP1, EP2 e o EP3. O receptor que está mais associado à gênese do edema via vasodilatação é o EP2 com 450 aminoácidos, acoplados à proteína G que utiliza a via da adenilato ciclase com repercussão no aumento dos níveis de AMPc, finalizando com a ativação de genes específicos responsáveis pelas respostas celulares. Outra prostaglandina envolvida neste processo, principalmente em mastócitos, é a PGD_2 , associada a vasodilatação e edema (SIQUEIRA Jr e DANTAS, 2000).

1.7 Drogas antiinflamatórias não esteroidais

1.7.1 Diclofenaco sódico

O Diclofenaco sódico, fármaco não esteroidal com pronunciadas propriedades anti-reumática, antiinflamatória, analgésica e antipirética, é um sal derivado da estrutura do ácido 2-aminofenilacético (LLORENS et al., 2002). É comercializado no Brasil como Voltaren[®] (Novartis) na apresentação em comprimidos de 50 mg. (Figura 3). Sua ação deve-se principalmente a sua inibição não seletiva da ciclooxigenase (MANASSÉ et al., 1978). A relação de inibição COX-1/COX-2 deste fármaco fornece uma razão de 2,9 em monócitos humanos (KATO et al., 2001).

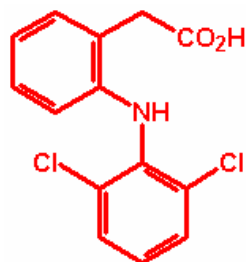


Figura 3. Estrutura molecular do diclofenaco

O diclofenaco sódico é rapidamente absorvido por via oral e parenteral. O pico de concentração médio é 1504 ng/mL nas 1,5 primeiras horas após a ingestão de um comprimido de 50 mg. Alimentos não têm influência clinicamente relevante na absorção e disponibilidade sistêmica de diclofenaco sódico. Como cerca de metade do diclofenaco é metabolizada durante sua primeira passagem pelo fígado (efeito de “primeira passagem”), a área sob a curva de concentração (AUC) após a administração oral, que é de 1455,0 ng.h/mL, é cerca de metade da obtida após uma dose parenteral equivalente (WILLIS e KENDALL, 1978; CARVALHO, 1998).

O diclofenaco penetra no fluido sinovial, no qual as concentrações máximas são medidas de 2-4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida de eliminação aparente do fluido sinovial é de 3-6 horas. Duas horas depois de atingidos os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial do que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas (NOVARTIS, 2002). A sua biotransformação ocorre parcialmente por glicuronização da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, resultando em vários metabólitos fenólicos (3'-hidróxi-, 4'-hidróxi-, 5-hidróxi-, 4',5-hidróxi- e 3'-hidróxi-4'-metóxi-diclofenaco), a maioria dos quais são convertidos a conjugados glicurônicos. Dois desses metabólitos fenólicos são biologicamente ativos, mas em extensão muito menor do que o diclofenaco (CARVALHO, 1998). Não foram observadas diferenças idade-dependente relevantes na absorção, no metabolismo ou na excreção do fármaco (WILLIS e KENDALL, 1978; CROOK et al., 1982).

1.7.2 Rofecoxibe

O rofecoxibe, até setembro de 2004, foi comercializado como VIOXX[®] (MK966) pela Merck Sharp Dhome, na fórmula de comprimidos em 12,5; 25 e 50 mg . O rofecoxibe é um potente inibidor específico da ciclooxigenase-2 tanto *in vitro* como *in vivo*. Sua molécula consiste de uma estrutura tricíclica com um anel lactona ligado a um 4-(metilsulfonyl) fenil em uma metade e um anel fenil ligado na outra (LLORENS et al., 2002) (Figura 4)

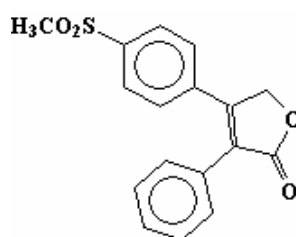


Figura 4. Estrutura molecular do rofecoxibe

A razão de inibição COX-1/COX-2 em monócitos humanos é maior que 4 (KATO et al., 2001), sendo 800 vezes mais seletivo para COX-2 que para COX-1 (WEAVER, 2001). A inibição da ciclooxigenase-2 lhe confere propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas, tendo sido aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da dismenorréia primária, no manejo da dor aguda em adultos e no alívio dos sinais e sintomas da osteoartrite (WEAVER, 2001).

Para o alívio da dor aguda, a dose inicial recomendada é 50 mg uma vez ao dia. As doses subseqüentes devem ser de 25 a 50 mg uma vez ao dia. A dose diária máxima recomendada de 50 mg pode ser usada durante até 5 dias. Rofecoxibe é administrado por via oral (MORRISON et al., 2000).

A administração de doses de 12,5 ou 25 mg, via oral de rofecoxibe produz um pico de concentração plasmática de aproximadamente de 207µg/L em aproximadamente 2 a 3 horas após a administração em jejum. É extensamente metabolizado no fígado e somente 1,1% da dose do fármaco recuperado inalterado na urina. A principal via metabólica para produzir *cis*- e *trans*-diidro rofecoxibe

(como hidróxi-ácidos) é a redução e não a oxidação, pelas enzimas do citocromo P450 (CYP). A eliminação do rofecoxibe ocorre quase exclusivamente pela excreção renal de seus metabólitos. As concentrações em estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 4 dias após a administração uma vez ao dia de 25 mg de rofecoxibe, e sua meia-vida é de aproximadamente 17 horas. A depuração plasmática (*clearance*) é estimada em aproximadamente 7,2 L/h para uma dose de 25 mg (MATHESON e FIGGITT, 2001).

As seguintes experiências adversas relacionadas à droga foram relatadas em estudos clínicos envolvendo pacientes tratados durante até 6 meses. Essas experiências ocorreram em mais de 2% dos pacientes tratados com rofecoxibe e com uma incidência superior à do placebo: edema dos membros inferiores, hipertensão, azia, dispepsia, desconforto epigástrico, náusea e diarreia. Além disso, úlceras orais foram relatadas raramente (ACEVEDO et al., 2001; EHRICH et al., 1999 e SHCNITZER et al., 1999). Hepatite colestática aguda foi associada ao uso prolongado de rofecoxibe (25 mg por 22 semanas) em paciente com 76 anos (PAPACHRISTOU et al., 2004).

JUSTIFICATIVA

2 Justificativa

Considerando que o pós-operatório das remoções cirúrgicas dos terceiros molares inferiores afetam substancialmente a qualidade de vida dos pacientes (McGRATH et al., 2003) e paralelamente a isso uma nova geração de drogas antiinflamatórias não esteroidais, inibidoras específicas da COX-2, parecem indicar uma alternativa terapêutica mais promissora, porém, com ausência até o momento de testes quanto à eficácia sobre o edema e trismo, sinais deformantes e incapacitantes que também precisam ser controlados, além do sintoma dor. Considerando que é necessário ampliar-se à experiência terapêutica a respeito dos inibidores específicos de COX-2 e em que condições estes antiinflamatórios apresentam vantagens sobre os inibidores não seletivos (STOVER, 2002), justificou-se a realização deste estudo.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Geral:

Avaliar a eficácia terapêutica do rofecoxibe comparativamente com o diclofenaco sódico no período pós-operatório decorrente das cirurgias de remoção dos terceiros molares inferiores.

3.2 Específicos:

- ✓ Avaliar a intensidade da dor após exodontia ;
- ✓ Avaliar o edema pós exodontia;
- ✓ Avaliar o trismo pós exodontia;
- ✓ Avaliar a ocorrência de eventos adversos
- ✓ Avaliar os aspectos farmacoeconômicos da terapia.

MATERIAIS E MÉTODOS

4 MATERIAIS

O material e os equipamentos utilizados na etapa clínica estão descritos na Tabela 1

Tabela 1: Material e equipamento utilizado na etapa clínica do ensaio

Materiais e equipamentos utilizado nas cirurgias	Fabricante
Afastadores “Minnesota”	Fava – Brasil
Agulhas descartáveis 30 G curta	BD – USA
Alavancas “Seldin” apicais	Golgran – Brasil
Álcool 70%	–
Algodão	Johnson & Johnson – USA
Anestésico lidocaína 2% com adrenalina 1:100:000	(DFL) – Brasil
Blocos de mordida “Mckesson”	Mckesson – Brasil
Brocas cirúrgicas n. 06 e 702	Jet Carbide
Cabo de bisturi n. 03	Golgran – Brasil
Campos cirúrgicos descartáveis	Fiorela – Brasil
Cinzel angulado e martelo	Prata – Brasil
Cureta de “Lucas”	Prata – Brasil
Destaca perióstio “Molt”	Golgran – Brasil
Espelho clínico	Golgran – Brasil
Fio de sutura seda 3-0	Ethicon
Fita métrica milimetrada	MBZ – México
Gaze hidrófila	York – Brasil
Lâmina de bisturi n. 15	BD – USA
Lápis dermatográfico	Faber Castell – Brasil
Lima para osso	Golgran – Brasil
Paquímetro digital	Mitutoyo – Japão
Pinça clínica	Golgran – Brasil
Pinça dente de rato	Duflex – Brasil
Pinça Goiva	Prata – Brasil
Pinça hemostática reta e curva	Golgran – Brasil

Materiais e equipamentos utilizado nas cirurgias	Fabricante
Seringa carpule	Golgran – Brasil
Seringas descartáveis de 10 mL	BD – USA
Solução de Clorexidina 0,12%	–
Solução de PVPI tópico	Miyako – Brasil
Tensiômetro digital	Citizen (Japan CBM Corporation) – Japão
Termômetro clínico	BD – USA
Tesoura “Dean”	Golgran – Brasil
Turbina de alta rotação	Kavo – Brasil

5 MÉTODO

5.1 Delineamento do estudo e randomização

O estudo foi aberto, randomizado e pesquisador “cego” de forma a se obter uma avaliação clínica do controle da dor, edema e trismo, bem como a ocorrência de eventos adversos com o uso do rofecoxibe (Vioxx[®] 50mg), tendo o diclofenaco sódico (Voltaren[®] 50 mg) como controle.

Os voluntários foram alocados em dois grupos na proporção 1:1. O tipo de distribuição entre os dois medicamentos foi codificado em envelopes opacos, sendo trinta envelopes com o código 210 (Vioxx[®]) e trinta envelopes com código 150 (Voltaren[®]), os quais foram acondicionados aleatoriamente dentro de uma caixa. No pós-operatório imediato, os voluntários retiravam um envelope por sorteio, sendo alocado em um dos grupos para receber a medicação.

5.2 Seleção dos voluntários

Os voluntários que participaram deste estudo foram recrutados dentre os pacientes que procuraram o Curso de Odontologia da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências (FBDC), no Campus Cabula em Salvador-Ba, no período de junho de 2003 a maio de 2004 necessitando de exodontias dos molares inferiores direito ou esquerdo.

Os voluntários participaram inicialmente de um pré-estudo de seleção, onde assistiram a uma reunião recebendo os esclarecimentos iniciais sobre as condições nas quais seria desenvolvida a pesquisa clínica. Nesta etapa foram realizadas as avaliações, odontológica, radiográfica e o registro de dados demográficos, além de uma coleta de sangue para análise clínica laboratorial. Vale ressaltar que os pacientes selecionados apresentavam os terceiros molares com um grau de dificuldade, detectada radiograficamente, o mais uniforme possível.

Após o recebimento dos resultados dos exames radiológicos e da análise clínica, os voluntários foram convidados a participar do estudo recebendo as orientações pertinentes, caso contrário, o voluntário era liberado e encaminhado à triagem convencional da FBDC. Nesta ocasião os voluntários foram também informados sobre as restrições ao protocolo que faziam parte dos critérios de exclusão (Item 4.2.2).

Os voluntários foram incluídos no estudo quando considerados aptos pelo pesquisador, com base na história médica, exame odontológico, radiológico e exames laboratoriais (Tabela 2) que antecederam a admissão ao estudo.

Tabela 2: Exames vinculados ao processo de seleção

Categoria	Exames
Exame radiológico	Panorâmica convencional e periapical
Análise hematológica	Hemoglobina; hematócrito; contagem total e diferencial de leucócitos; contagem de glóbulos vermelhos; contagem de plaquetas; tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina ativada e tempo de sangramento.

Os resultados dos exames de laboratório foram considerados “normais” quando dentro da faixa de normalidade de acordo com os parâmetros estabelecidos. Quando estes valores numéricos apresentavam-se até 10% fora da faixa de normalidade ou não eram considerados clinicamente importantes, os voluntários também foram considerados aptos.

Dentre os itens da anamnese, (Tabela 3) a pressão arterial foi considerada dentro da faixa de normalidade quando os valores estavam entre: 100-150 mmHg para a sistólica e 60-90 mmHg para a diastólica. Enquanto no pulso radial os valores normais estavam entre 50-100 p.p.m e a temperatura entre 36,0 e 36,5°C. Todos estes dados foram registrados no Formulário para Relato de Caso (CRF) (Anexo 1) que serviu de base para os dados brutos do estudo.

Tabela 3: Itens da anamnese e do exame odontológico avaliados

Categoria	Exames
História Médica	Alergias; estabilidade emocional, história familiar e cirúrgica; história de doenças hemorrágicas e de úlcera péptica em atividade.
Exame Odontológico	Diagnóstico de terceiros molares inferiores inclusos em posição vertical ou mesioangular (Winter) e classe I ou II em posição A ou B (Pell e Gregori), e ausência de processo infeccioso comprovado com exame clínico e radiológico (Figura 5).
Dados antropométricos	Pressão arterial, pulso, temperatura.

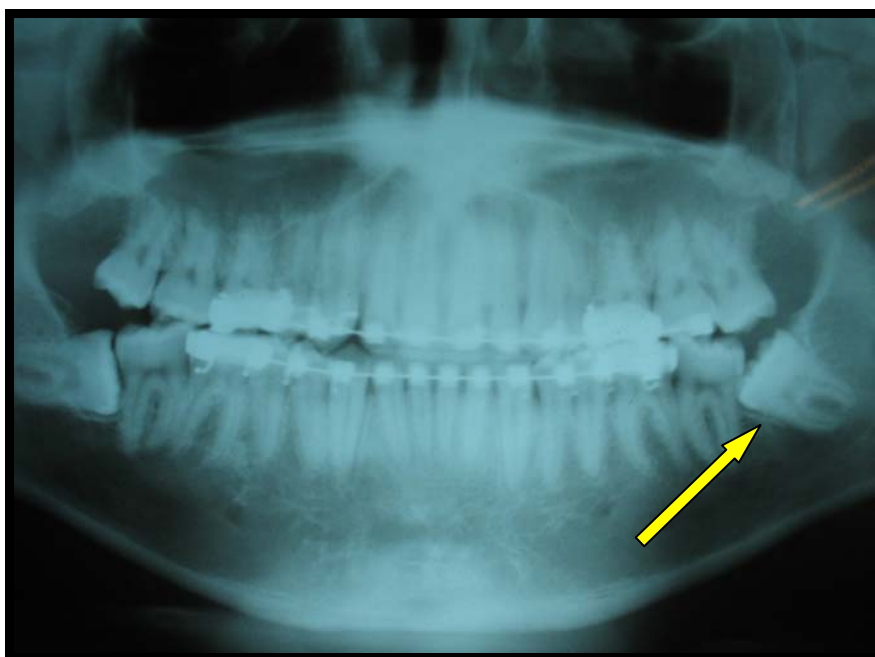


Figura 5. Radiografia panorâmica ilustrando o terceiro molar inferior esquerdo, (seta) impactado em posição classe II B (Pell e Gregori) mesioangulado (Winter)

5.2.1 Critérios de inclusão do voluntário

Critérios para que o voluntário fosse admitido no estudo:

1. Voluntário de ambos os sexos acima de 18 anos e menor de 65 anos;
2. Voluntário examinado e considerado indicado para submeter-se a exodontia do 3º molar inferior de acordo com as posições indicadas no exame odontológico (Tabela 2);
3. Voluntário capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o protocolo, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

5.2.2 Critérios de exclusão do voluntário

Os seguintes critérios foram utilizados para excluir um voluntário do estudo:

1. Voluntário com hipersensibilidade conhecida aos fármacos utilizados neste protocolo ou a compostos quimicamente relacionados e história de reações adversas graves;
2. História ou presença de doença hemorrágica;
3. História de úlcera péptica em atividade;
4. Os resultados dos exames laboratoriais alterado, fora dos parâmetros considerados normais pelo investigador e clinicamente significativo para fins deste estudo;
5. Fez uso de medicação regular dentro de 01 semana ao início do estudo, que o investigador julgasse clinicamente significativa para não participação no estudo;
6. Foi hospitalizado por qualquer motivo nas seis semanas antecedentes ao início do estudo;
7. Mulheres grávidas;

8. Tendo qualquer condição que o investigador julgasse relevante para a não participação do estudo;
9. Se a duração da cirurgia fosse inferior a 10 min ou superior a 40 min o paciente era excluído na pós-seleção ;

5.2.3 Outras condições e restrições ao protocolo

A adesão às restrições quanto ao uso de medicamentos, limitações dietéticas e demais restrições definidas no Protocolo foram investigadas inicialmente de acordo com os questionamentos abaixo:

1. Fez uso de qualquer medicamento não autorizado (ex. AINES, bebidas ou fármacos contendo xantinas, opióides, etc) pelo investigador, durante os sete dias que precederam a intervenção odontológica ;
2. Fez uso de drogas psicotrópicas ou ingeriu bebidas alcoólicas nas 12 horas que antecedem a intervenção odontológica, bem como da não utilização durante todo o período do estudo;
3. Foi hospitalizado, por qualquer motivo;
4. Doou ou perdeu sangue.

5.3 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa, juntamente com o protocolo experimental e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará credenciado pela CONEP - CNS/MS, e por uma Comissão de Ética da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências - FBDC em Salvador –BA (Anexos 2 e 3)

Este estudo foi conduzido de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde. Antes da admissão, os voluntários foram avaliados quanto às condições emocionais para participar da investigação. Após serem selecionados os mesmos firmaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 4) de acordo com as normas da bioética.

Previamente à assinatura deste Termo, o paciente foi informado do seu direito de deixar o estudo caso deseje ou considere conveniente.

5.4 Descrição do procedimento odontológico

Os pacientes foram recebidos no ambulatório A da FBDC e preparados com campos cirúrgicos estéreis (Figura 6) sendo submetidos aos seguintes procedimentos cirúrgicos buco-dentários:

- 1°. Anti-sepsia extra-oral com PVPI aquoso;
- 2°. Anti-sepsia intra-oral com clorexidina 0,12%;
- 3°. Anestesia local por bloqueio regional dos nervos alveolar inferior, lingual e bucal com lidocaína 2% com adrenalina 1:100.000 (Alphacaine® DFL) (6 a 8 mL, por procedimento);
- 4°. Incisão e descolamento do retalho mucoperiostal (Figura 7);
- 5°. Dissecção e exposição óssea (Figura 8);
- 6°. Osteotomia ou odontosecção quando necessário com brocas 702 ou 06 e irrigação simultânea com soro fisiológico (Figura 9);
- 7°. Remoção do dente com uso de alavancas ou fórceps apropriados (Figura 10);
- 8°. Limpeza da cavidade alveolar com curetas ou limas para osso;
- 9°. Reposicionamento do retalho e sutura por pontos com fio de seda 3-0 (Figura 11).

Todos os pacientes tiveram o tempo de cirurgia avaliados entre o momento de toque do bisturi na incisão e o corte do fio da última sutura.



Figura 6. Paciente com campos cirúrgicos estéreis para cirurgia do terceiro molar inferior

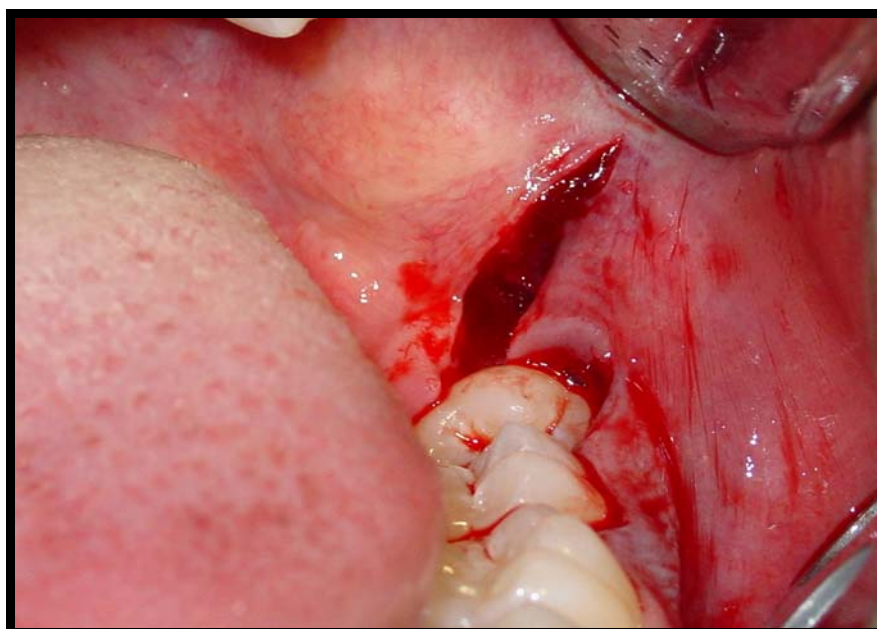


Figura 7. Incisão mucoperiosteal e descolamento do retalho por vestibular em terceiro molar inferior

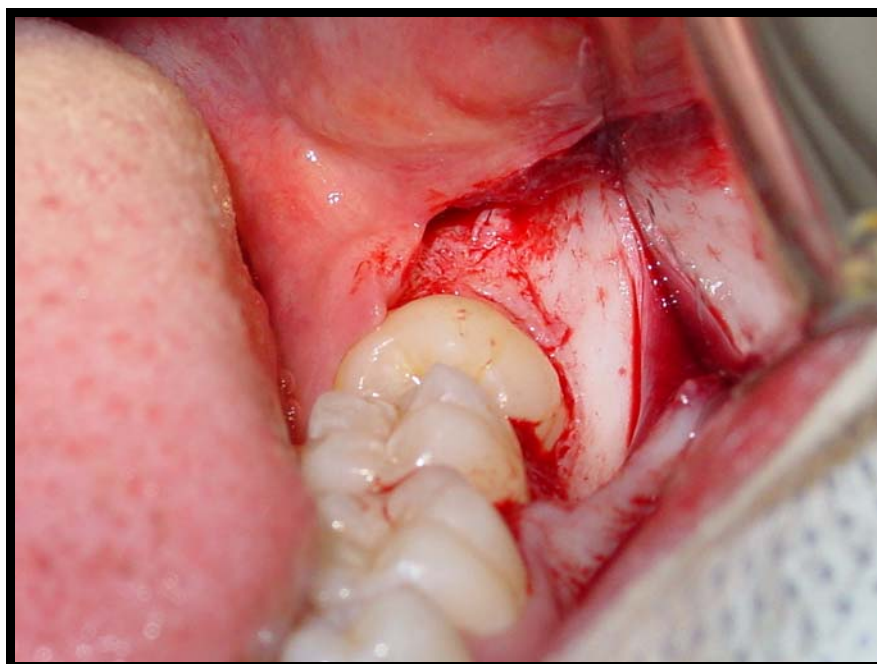


Figura 8. Levantamento de retalho mucoperiosteio e exposição da cortical do osso alveolar

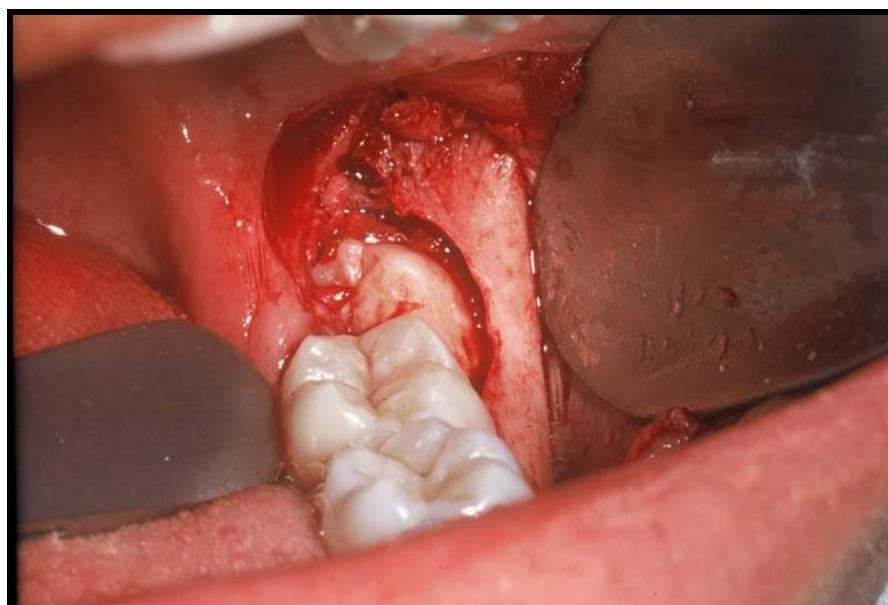


Figura 9. Osteotomia com broca esférica visando remoção de osso alveolar e apoio das alavancas de extração.

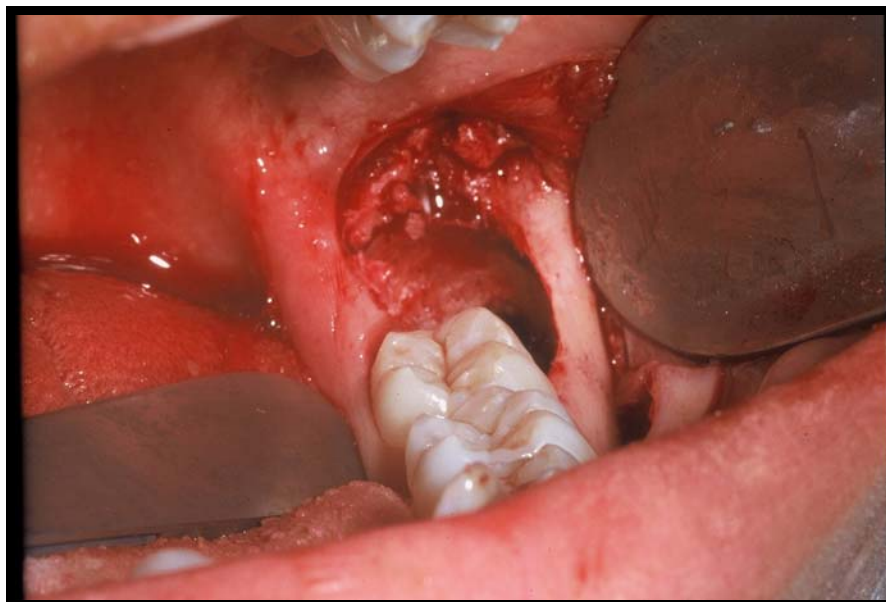


Figura 10. Alvéolo pós-exodontia do terceiro molar inferior

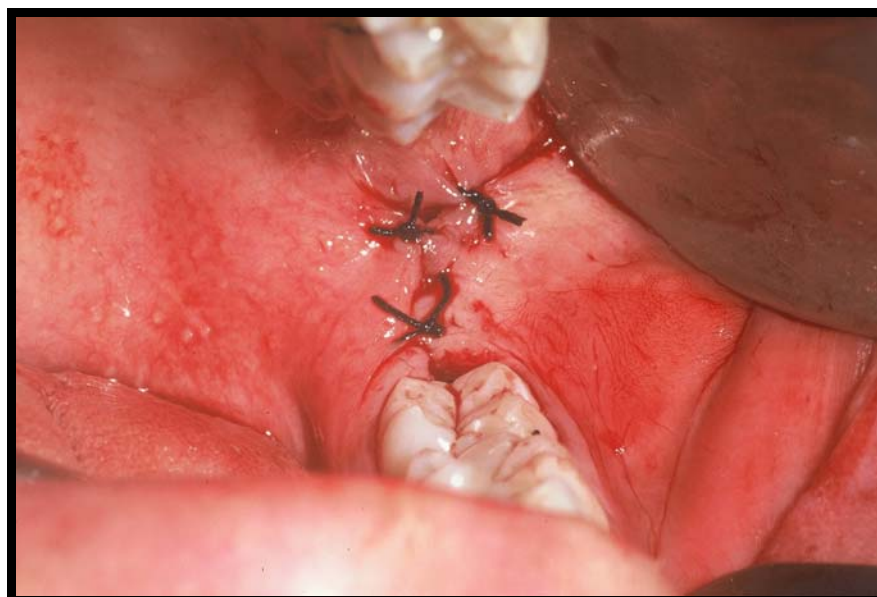
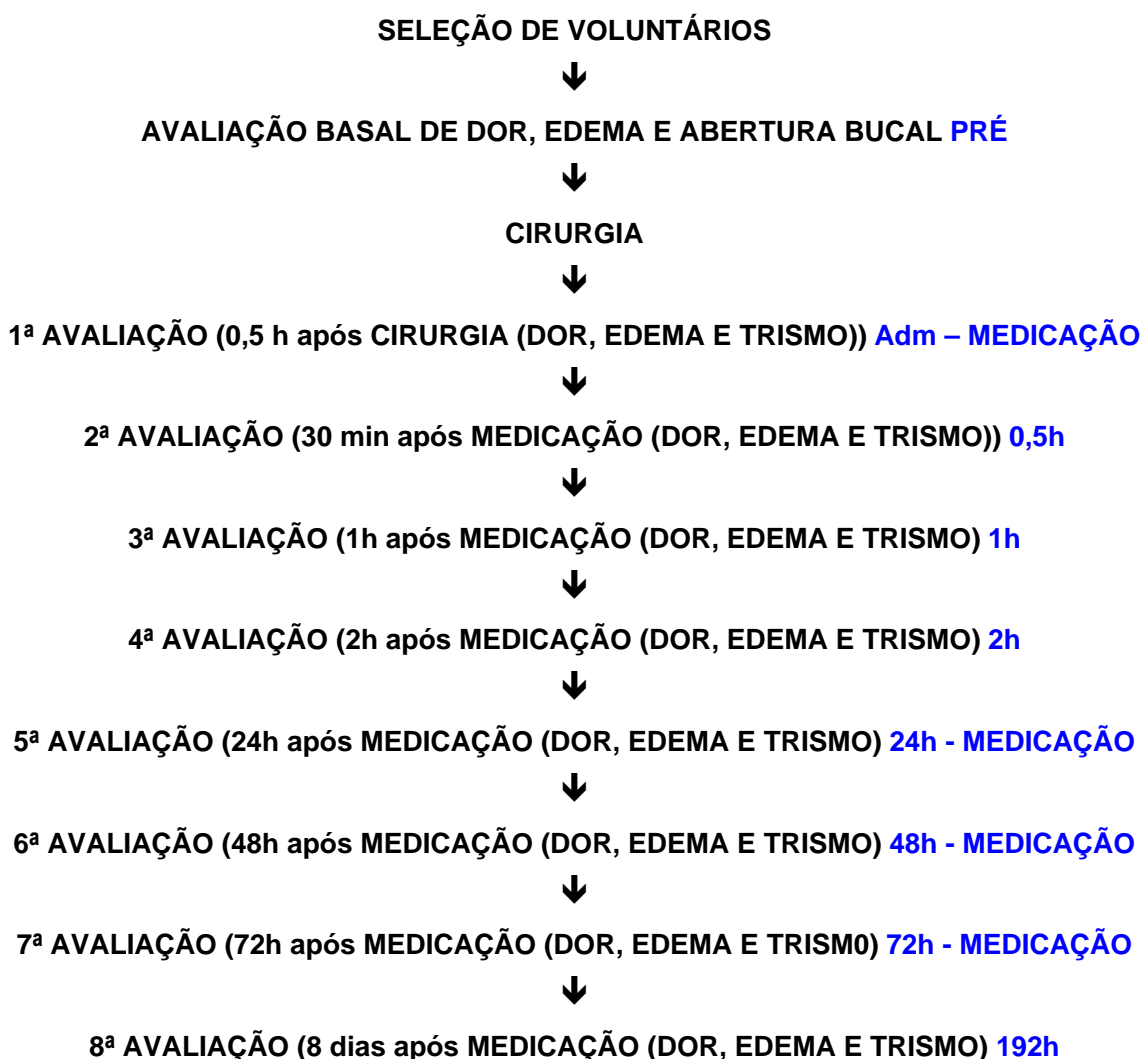


Figura 11. Sutura simples interrompida para reposicionamento do retalho pós-exodontia

5.5 Procedimentos pós-cirúrgicos

A partir de uma distribuição aleatória, os pacientes foram alocados nos grupos rofecoxibe (Vioxx[®]) ou diclofenaco sódico (Voltaren[®]) e receberam a primeira dose da medicação na presença dos pesquisadores 30 minutos após o término da cirurgia. Neste momento os voluntários também receberam toda medicação que iriam utilizar durante os quatro dias seguintes, bem como a medicação de resgate, que consistiu de paracetamol 750 mg comprimidos (Tylenol[®] 750 mg). As administrações subseqüentes foram administradas sob a responsabilidade do voluntário.

FLUXOGRAMA DA AVALIAÇÃO CLÍNICA PRÉ E PÓS-OPERATÓRIA



5.6 Regime posológico

A primeira administração foi efetuada na presença do investigador, enquanto as demais foram realizadas pelos voluntários de acordo com a posologia indicada, ou seja, no grupo rofecoxibe (Vioxx[®] 50mg, lote 39LD) 01 (um) comprimido de 50 mg ao dia, e no grupo diclofenaco sódico (Voltaren[®] 50mg, lote Z93879) 01 (um) comprimido a cada 8 horas perfazendo um total de 150 mg ao dia.

5.7 Medicamento de Resgate para Analgesia

Foi permitido apenas o emprego de acetaminofeno/paracetamol (Tylenol[®] 750mg comprimidos, lote 3011812, Janssen-Cilag), até 3 g por dia, como medicação analgésica que seria utilizada apenas se os antiinflamatórios em estudo, nas doses preconizadas, não promovessem analgesia suficiente. Os voluntários foram encorajados a não utilizar a medicação de resgate antes das duas horas iniciais após a primeira tomada dos AINES visando promover um tempo necessário para a absorção dos medicamentos. O número de comprimidos e os horários das administrações foram registrados no CRF.

5.8 Avaliação da dor

A intensidade dolorosa dos voluntários foi avaliada por duas escalas de dor nos momentos: pré e pós-operatórios mostrados no fluxograma anterior. As análises foram realizadas através de uma escala visual analógica e progressiva de dor (EVA) que variou de 0 (zero) até 10 pontos (Figura 12), e uma escala categorizada de dor (Figura 13). Além disso, a ingestão de medicação de resgate (Tylenol[®] 750 mg), acrescentada aos AINES em estudo foi considerada como uma medida indireta da analgesia oferecida pelo mesmos.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVA)										
Nenhuma Dor										Máximo de Dor Tolerável
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Figura 12. Escala visual analógica de dor (EVA) com dez pontos

ESCALA DE DOR			
Nenhuma (0) <input type="checkbox"/>	Leve (1) <input type="checkbox"/>	Moderada (2) <input type="checkbox"/>	Severa (3) <input type="checkbox"/>

Figura 13. Escala de dor categorizada em quatro intensidades

5.9 Avaliação do edema

Essa avaliação consistiu da mensuração indireta do edema (Figura 14), através da distensão de três pontos na face, a qual foi realizada com ajuda de um lápis dermatográfico e de uma fita métrica. A demarcação consistiu de um ponto correspondente ao pogônio mole, um outro correspondente ao ângulo da mandíbula e associado ao local do dente a ser extraído e outro localizado no *tragus* (adaptado de BASTOS et al., 1999). Essas medidas foram feitas nos momentos das avaliações pré e pós-cirúrgicas juntamente com as avaliações da dor e trismo.



Figura 14. Avaliação do edema com fita métrica no pré e pós-operatório

5.10 Avaliação do trismo

As medidas de abertura máxima da boca (Figura 15) foram avaliadas através de um paquímetro digital (Mitutoyo), medindo-se a distância máxima ocorrida na linha média entre os incisivos centrais superiores e inferiores (adaptado de BASTOS et al., 1999). Esse procedimento foi realizado nos mesmos intervalos quando o edema e a dor foram avaliados.



Figura 15. Avaliação da abertura bucal com paquímetro digital no pré e pós-operatório

5.11 Aspectos farmacoeconômicos

Foram avaliados os custos totais do tratamento e o custo diário dos dois medicamentos isolados. Hipoteticamente, o custo do tratamento numa situação onde um protetor gástrico pudesse ser necessário, também foi considerado.

5.12 Registro de eventos adversos

Questionou-se aos voluntários a ocorrência de algum evento adverso durante o tratamento. Estes questionamentos foram limitados a perguntas gerais,

tais como: "Como vai você?"; "Você sentiu algo diferente desde o início da medicação?".

Foi solicitado aos voluntários que relatassem qualquer evento adverso e quando isto ocorreu. Foi também solicitado que notificassem ao investigador se foi necessário usar medicação adicional.

5.13 Métodos estatísticos

Os resultados foram expressos como Média \pm DP, seguidos pelo teste "t" de Student para as variáveis que atenderam ao critérios de normalidade como idade, tempo cirúrgico, edema, e trismo. Na variável dor pela escalas: categorizada de dor, visual analógica (EVA) e no consumo de medicação de resgate, variáveis ordinais, as análises foram realizadas com o teste Mann-Whitney, não paramétrico. O nível de confiança foi de 95% e o pacote estatístico foi o SSPS.10.0 for Windows.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Amostra em estudo: Voluntários

A amostra estudada consistiu de 59 pacientes com necessidade de remoção do terceiro molar inferior. Trinta no grupo rofecoxibe e vinte nove no grupo diclofenaco sódico. Em alguns intervalos de avaliação esse número foi menor devido à perda de acompanhamento.

6.2 Dados demográficos

Nenhuma alteração significativa foi registrada nos dados antropométricos como, pressão arterial, pulso radial e temperatura axilar nos pacientes durante todo o período estudado.

O sexo e a média de idade destes voluntários estão relacionados na Tabela 4. A idade média foi de $25 \pm 6,6$ anos para o grupo rofecoxibe e de $24,0 \pm 3,9$ anos para o grupo diclofenaco, não havendo diferença estatisticamente significativa (*t* Student) entre os grupos ($p=0,504$) com nível de significância de 5 %.

Tabela 4: Valores quantitativos da idade e sexo dos voluntários

	Rofecoxibe (média e DP)	Diclofenaco (média e DP)
Idade (anos)	25,0 \pm 6,6 (18,75 - 53,41)	24,0 \pm 3,9 (19,5 - 34,41)
Sexo	H= 17 M= 13	H= 13 M= 16
Total	30	29

H= homens, M= mulheres. (teste *t* – Student).

6.3 Tempo cirúrgico

O tempo de duração das cirurgias foram avaliados entre a incisão e a última sutura para a remoção de um único dente no bloco cirúrgico. A seleção dos

voluntários realizada por critérios radiográficos e clínicos visou uniformizar o ato cirúrgico, o que se refletiu nesses tempos (Tabela 5), uma vez que a posição do dente no alvéolo, tanto na vertical em relação ao processo alveolar, como na horizontal em relação ao ramo da mandíbula, constituem-se obstáculos a sua remoção com reflexo no tempo cirúrgico. Desse modo, a distribuição dos voluntários nos grupos não apresentou diferença significância na duração dos tempos do ato cirúrgico, o que correspondeu em média a $19,33 \pm 9,79$ min para o rofecoxibe e $19,66 \pm 7,56$ min para o diclofenaco, ($p=0,888$).

Tabela 5: Duração do intervalo de tempo durante o procedimento cirúrgico

Grupo	n	Média \pm desvio padrão (minutos)	p
Rofecoxibe	30	$19,33 \pm 9,79$	0,888
Diclofenaco	29	$19,66 \pm 7,56$	

(teste *t*- Student)

6.4 Avaliação da dor pós-operatória

Os resultados dessa avaliação pela escala categorizada de dor nos grupos rofecoxibe e diclofenaco estão mostrados nas Tabelas 6 e 7 respectivamente. Observou-se que no grupo rofecoxibe, a frequência de indivíduos com analgesia completa, ou seja, que assinalaram nenhuma dor ou escore 0 (zero) foi sempre superior ao grupo diclofenaco. Proporcionalmente, nos intervalos de 1 e 2 h, estes valores chegaram a 50 e 60,71% no grupo rofecoxibe e 14,28 e 25,92% no grupo diclofenaco.

No grupo rofecoxibe a redução na frequência de pacientes com dor leve e moderada já se inicia entre 30 min e 1 h após a administração do medicamento, enquanto que, no grupo diclofenaco, essa proporção continua a subir reduzindo-se após a primeira hora. A avaliação no tempo 2 h mostrou um aumento na frequência de pacientes com dor moderada em ambos os grupos. Nenhum paciente no grupo rofecoxibe relatou dor severa, enquanto no grupo diclofenaco quatro pacientes acusaram este tipo de dor.

Tabela 6: Frequências do tipo de dor pós-operatória em função do tempo para o grupo rofecoxibe pela escala categorizada.

Tipo de dor	Intervalo de tempo submetido à avaliação (horas)								
	Pré	Adm	0,5	1	2	24	48	72	192
Nenhuma dor	28	18	14	14	17	22	24	21	21
Dor leve	1	9	14	13	7	5	5	8	7
Dor moderada	1	3	1	1	4	1	-	-	1
Dor intensa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perdido	-	-	1	2	2	2	1	1	1
TOTAL	30	30	30	30	30	30	30	30	30

Pré= Tempo pré-cirúrgico; adm= 30 minutos após a cirurgia

Tabela 7: Frequências do tipo de dor pós-operatória em função do tempo para o grupo diclofenaco pela escala categorizada.

Tipo de dor	Intervalo de tempo submetido à avaliação (horas)								
	Pré	Adm	0,5	1	2	24	48	72	192
Nenhuma dor	25	12	9	4	7	19	22	23	22
Dor leve	4	12	16	19	9	9	7	4	5
Dor moderada	-	3	3	4	8	-	-	1	1
Dor intensa	-	-	-	1	3	-	-	-	1
Perdido	-	2	1	1	2	1	-	1	0
TOTAL	29	29	29	29	29	29	29	29	29

Pré= Tempo pré-cirúrgico; adm= 30 minutos após a cirurgia

A inferência estatística para os dois grupos, em cada intervalo de tempo separadamente, revelou diferença estatisticamente significativa nas avaliações 1 e 2 h. Nos demais intervalos não houve diferença. As médias dos ranks estão mostrados na Tabela 8.

Tabela 8: Comparativo entre os grupos rofecoxibe e diclofenaco pela escala categorizada de dor

Intervalo	Medicamento	n	Rank médio	p
1 h	Rofecoxibe	28	22,66	0,002
	Diclofenaco	28	34,34	
2 h	Rofecoxibe	28	22,36	0,005
	Diclofenaco	27	33,85	

Nível de significância de 5% (teste Mann-Whitney)

De modo semelhante, quando se utilizou a escala visual analógica (EVA) foi possível observar diferença estatisticamente significativa, favorável ao rofecoxib em relação ao diclofenaco, nos intervalos 1 e 2 horas, valor de $p= 0,02$ e $0,05$ respectivamente, conforme mostrados na Tabela 9. Nos demais intervalos de avaliação não houve diferença estatisticamente significativa.

Tabela 9: Comparativo entre os grupos rofecoxib e diclofenaco pela escala visual analógica (EVA)

Intervalo	Medicamento	n	Rank médio	p
1 h	Rofecoxib	28	23,88	0,029
	Diclofenaco	28	33,13	
2 h	Rofecoxib	28	22,25	0,009
	Diclofenaco	26	33,15	

Nível de significância de 5% (teste Mann-Whitney)

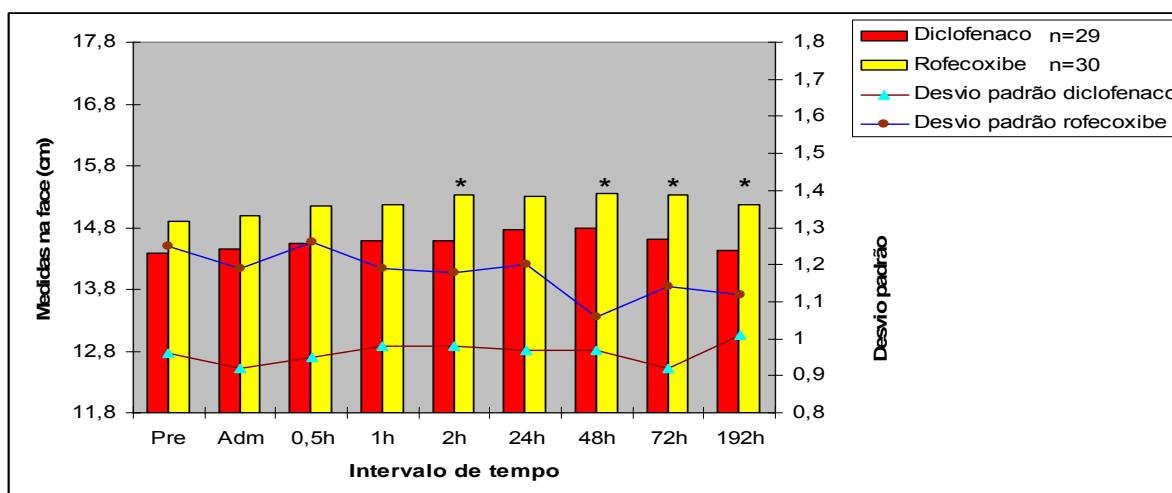
6.5 Avaliação do edema pós-operatório

Os resultados das médias da avaliação do edema através de distensão de pontos na face revelam um padrão semelhante na evolução pós-operatória em ambos os fármacos. Quando foi comparado o edema nos dois grupos para cada ponto estudado separadamente, o rofecoxibe demonstrou pequena variabilidade relacionada com a sua linha de base de 14,9 cm chegando ao pico nas 48 h com 15,36 cm, enquanto, o diclofenaco no mesmo tempo evoluiu de 14,39 cm para 14,79. A análise estatística mostrou diferença significativa nos tempos 2, 48, 72 e 192 h com valores de $p= 0,01$; $0,04$; $0,01$ e $0,02$ respectivamente. O grupo rofecoxib apresentou as maiores médias de edema durante todo o estudo. Os resultados estão mostrados na Figura 17.

Embora nesses resultados existam diferenças estatisticamente significante, clinicamente essa diferença foi sutil, (Figura 16), em virtude dos valores da medida na face serem próximos.



Figura 16. Edema pós-exodontia lado direito



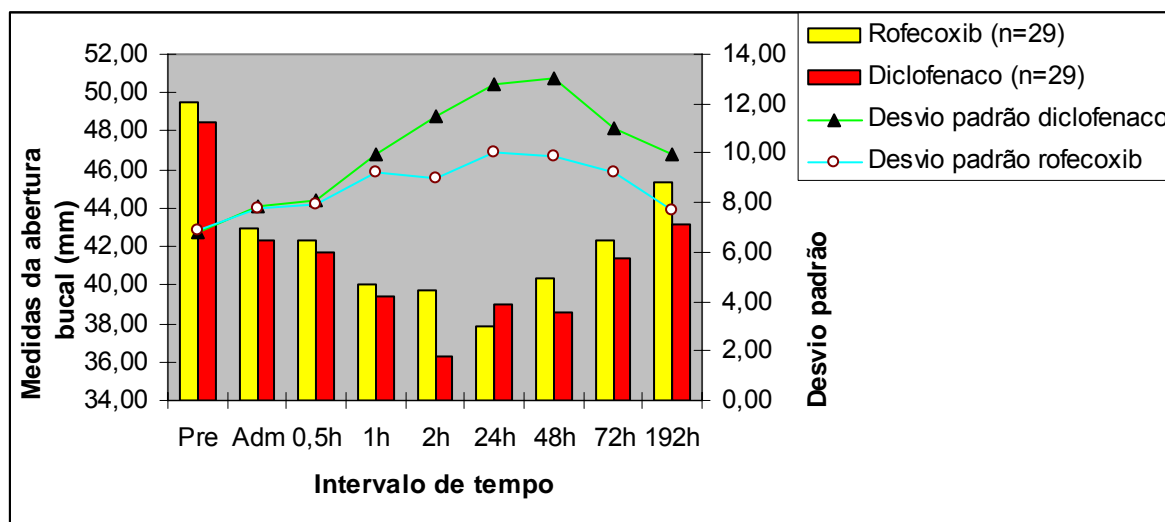
* Estatisticamente significativa ($p < 0,05$); Pré= Tempo pré-cirúrgico, Adm = Administração fármaco (Teste t Student)

Figura 17. Avaliação do edema entre os grupos rofecoxib e diclofenaco

6.6 Avaliação do trismo

Não houve diferença estatística de abertura de boca em nenhum dos intervalos de tempo ($p < 0,05$) (Figura 18). Os valores do desvio padrão variaram inversamente com as médias, ocorrendo uma maior dispersão dos valores nos momentos de menor média de abertura bucal, ou seja, maior trismo (resposta individual muito variável). Os dados da avaliação do trismo de um paciente do

grupo rofecoxibe não foram computados por falha no mecanismo de avaliação nas medidas iniciais.



Pré= Tempo pré-cirúrgico, Adm = Administração do fármaco (Teste *t* Student)

Figura 18. Avaliação entre as medidas de abertura bucal nos grupos diclofenaco e rofecoxibe.

6.7 Consumo de medicação de resgate (Tylenol® 750 mg)

No caso de um controle insuficiente da dor após a ingestão do rofecoxibe ou diclofenaco foi utilizado o paracetamol (Tylenol® 750 mg), em forma de comprimidos como medicação de resgate. A inferência estatística pelo teste de Mann-Whitney (Tabela 10) com um nível de significância de 5% para o número de comprimidos ingeridos (Tabela 11) em cada intervalo de tempo, mostrou um consumo menor no grupo rofecoxibe, apresentando uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,018$) no 1º dia pós-exodontia. Esse tempo correspondia ao intervalo superior a 2 h após a administração dos fármacos e inferior a 24 horas. O 8º dia corresponde ao acumulado entre o 5º e o 8º dia de pós-operatório. Em todos os outros momentos as diferenças entre os grupos não apresentaram significância.

Tabela 10: Comparativo do consumo de medicação de resgate entre os grupos rofecoxibe e diclofenaco

Intervalo (dia)	Medicamento	n	Rank médio	p
1º	Rofecoxibe	30	25,47	0,018*
	Diclofenaco	29	34,69	
2º	Rofecoxibe	30	29,98	0,992
	Diclofenaco	29	30,02	
3º	Rofecoxibe	30	29,79	0,893
	Diclofenaco	29	30,20	
4º	Rofecoxibe	30	27,80	0,125
	Diclofenaco	29	32,28	
8º	Rofecoxibe	26	30,50	0,215
	Diclofenaco	29	25,76	

* Estatisticamente significativa (teste Mann-Whitney)

Tabela 11: Consumo de medicação de resgate (Tylenol® 750 mg) entre os grupos rofecoxibe e diclofenaco sódico.

Medicamento	Intervalo de tempo avaliado (dias)				
	1º	2º	3º	4º	5º
Rofecoxibe	9	8	6	4	33
Diclofenaco	21	10	7	13	49
N	59	59	59	59	59

6.8 Eventos adversos

Nesse estudo ambos os medicamentos foram bem toleradas pelos voluntários. Dos cinquenta e nove voluntários que participaram do estudo, quinze (25,42%) relataram algum evento adverso de intensidade leve. A exceção da alveolite, caracterizada como uma infecção alveolar onde ocorre degradação bacteriana do coágulo pós-cirúrgico, condição que gera dor e indisposição, foi considerada como moderada. Nenhum voluntário relatou a ocorrência de eventos severos.

A relação dos eventos adversos, juntamente com sua frequência estão relacionadas na Tabela 12.

Tabela 12: Ocorrência de eventos adversos durante período de administração dos medicamentos pós exodontia dos terceiros molares inferiores

Evento adverso	Rofecoxibe (n = 30)	Diclofenaco (n = 29)
Cefaléia	(n = 1) 3,3%	(n = 2) 6,89%
Náuseas	(n = 1) 3,3%	(n=1) 3,44%
Gastralgia	(n=1) 3,3%	(n=1) 3,44%
Febre	0,0%	(n=1) 3,44%
Tontura	0,0 %	(n=1) 3,44%
Sonolência	0,0 %	(n=1) 3,44%
Alveolite	(n=2) 6,6%	(n=2) 6,89%
Ulcerações	(n=1) 3,3%	0,0%
Total	(n=6) 20,0%	(n=9) 31,03%

Nota-se uma menor frequência de eventos adversos no grupo rofecoxibe, embora, a maior grande vantagem terapêutica que seria a redução de gastralgias, objetivamente, não se observa neste estudo .

6.9 Aspectos farmacoeconômicos do tratamento

A adesão ao tratamento é um fator relevante que deve ser considerado durante a prescrição, e o custo dos medicamentos é um critério, quando possível, de eleição para a escolha da melhor indicação para a solução do problema.

Nesse estudo, considerado de curta duração, foi avaliado o custo de cada medicamento e a necessidade de utilização de outra medicação para um controle mais efetivo da dor (Tabela 13). Uma simulação de tratamento com a associação de protetores gástricos também é mostrada na Tabela 14.

Tabela 13: Relação de custo entre as drogas com e sem medicação de resgate

Medicamento	Custo (R\$)	Custo p/dia (R\$)	Custo droga + medicação de resgate*(R\$)	Custo droga + medicação de resgate p/dia*(R\$)
Vioxx® 50 mg ¹	28,85	7,21	39,81	9,95
Voltaren® 50 mg ²	16,67	4,16	27,63	6,90
Diclofenaco sódico 50 mg (Genérico EMS) ²	8,07	2,01	19,03	4,75

* Considerando um consumo hipotético de uma cartela c/ 4 por 4 dias de Tylenol 750 mg® Fonte: Guia da Farmácia ¹ Caixa com 04 comprimidos ² Caixa com 20 comprimidos, Set/ 2004

Tabela 14: Custo do tratamento quando associado um protetor gástrico

Medicamento	Diclofenaco sódico 50 mg* (R\$)	Voltaren® 50 mg (R\$)	Vioxx® 50 mg (R\$) isoladamente
Ranitidina 300mg* ¹	33,58	42,18	28,85
Pantoprazol 40 mg* ²	26,50	35,10	

* medicamentos genéricos EMS ¹ caixa com 20 comprimidos ² caixa com 07 comprimidos
Guia da Farmácia – Set/2004

A dosagem do rofecoxibe para controle da dor aguda (50 mg) implica no maior custo por comprimido. A ausência de genéricos do rofecoxibe não fornece alternativas aos clínicos e/ou pacientes, o que representa um custo adicional de 257,49% sobre o tratamento com o diclofenaco genérico e de 57,78% sobre o Voltaren®.

O consumo mais acentuado de medicação de resgate para analgesia no grupo do diclofenaco não onerou o suficiente para ultrapassar o custo do rofecoxibe isoladamente.

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

A dor aguda e a inflamação pós-operatória são experiências comuns nos procedimentos cirúrgicos (GALL, 1992; DRAY, 1995; MAJNO E JORIS, 1996). A severidade da dor pode ser muito variável, dependendo do tipo de procedimento utilizado (GALL, 1997). Muitos modelos de dor e inflamação têm sido utilizados para avaliar a ação terapêutica no trauma pós-cirúrgico. A remoção cirúrgica dos terceiros molares inferiores é um modelo de dor mundialmente aceito na comunidade científica (WALTON et al., 1993; SEYMOUR et al., 2000). Nesse tipo de avaliação costuma-se utilizar escalas de intensidade de dor, alívio da dor e a necessidade de uso de analgésico adicional como medicação de resgate (NORHOLT, 1998).

A avaliação de uma variável subjetiva como dor exige que a distribuição dos voluntários nas amostras seja o mais uniforme possível. O pós-operatório é dependente do grau de invasão cirúrgica. A necessidade de remoção ou não de tecido ósseo e a extensão do descolamento do periósteo interferem no tempo cirúrgico que se reflete na qualidade do pós-operatório (WAKELING, BARRY e BUTLER, 1996). Os dados quanto ao tempo cirúrgico demonstraram uma padronização favorável na distribuição dos voluntários nos grupos estudados uma vez que a média destes tempos não apresentou diferença estatisticamente significativa.

Não se utilizou um grupo placebo nestas análises pois o objetivo deste estudo foi comparar a qualidade do pós-operatório entre rofecoxibe e diclofenaco. Ambos os fármacos são superiores ao placebo no controle da dor (GOMEZ CLAVEL e CASTILLEJOS VIZCAÍNO, 1999; CHANG et al., 2002)

Neste estudo o rofecoxibe foi superior ao diclofenaco sódico no controle da dor, principalmente no pós-operatório imediato, isto é, no período avaliado até 2 horas após a administração dos fármacos. Para Zorzetto e colaboradores (2000), as primeiras 24 horas corresponde ao período crítico do pós-operatório. Essa superioridade foi constatada tanto diretamente pelos menores escores da escala

visual analógica e categorizada de dor, como indiretamente pelo menor consumo de medicação de resgate no 1º dia de pós-operatório.

Resultados de um único estudo, multicêntrico, foi publicado comparando-se o rofecoxibe ao diclofenaco, sendo o desfecho principal o controle da dor pós-operatória. Nesse ensaio do tipo duplo cego, controlado com placebo, com 305 pacientes, sendo 121 no grupo rofecoxibe (50 mg/dia, V.O.), 121 no grupo diclofenaco entérico (50 mg a cada 8h, V.O.) e 63 no grupo placebo, demonstrou que o rofecoxibe proporcionou um alívio da dor significativamente maior que o diclofenaco e placebo na avaliação de 8 e 24 horas. Rofecoxibe promoveu um início de analgesia mais rápido e um efeito analgésico maior que diclofenaco quando comparado com dose única do diclofenaco (8 horas) bem como um efeito analgésico global maior do rofecoxibe dose única quando comparado a 3 doses de diclofenaco no período de 24 horas (CHANG et al., 2002).

Em nossos resultados nos demais períodos da avaliação (24, 48, 72 e 192 h) rofecoxibe não apresentou vantagens terapêuticas no desfecho dor em relação ao diclofenaco. Nesse período, existe uma tendência natural de redução dos escores de dor (BERGE e BOE, 1994), o que limita essa vantagem a um dia. A favor do rofecoxibe está o esquema terapêutico mais cômodo com uma tomada ao dia em virtude de sua meia vida mais longa (17 horas X 2 horas).

O aumento da frequência de pacientes com dor moderada na avaliação uma e duas horas pós-administração dos medicamentos o que corresponde à uma hora e meia e duas horas e meia pós-cirurgia, são consistentes com o aumento da expressão induzida de COX-2 no local da injúria produzindo PGE₂ (KHAN, et al., 2002; GORDON et al., 2002). Diante destas evidências, a administração prévia dos AINES ao ato cirúrgico se justifica, pois, níveis plasmáticos elevados neste momento implicariam na prevenção da hiperalgesia local. Embora, a inibição total de PGE₂ estimulada por LPS não foi requisito para a máxima atividade analgésica do rofecoxibe em modelo de dor odontológica (EHRICH et al., 1999).

Estudos que mostraram a ocorrência de COX-2 na espinha dorsal e nos gânglios da raiz dorsal de ratos gerando PGE₂, (YAKSH et al., 2001), bem como o efeito analgésico de 1 mg IM de ceterolaco trometamina sem redução de PGE₂ nos tecidos injuriados pós exodontia (GORDON et al., 2002), poderiam explicar a redução de pacientes com dor leve na primeira hora logo após administração do rofecoxibe, sugerindo um sitio de ação no SNC que é importante no computo geral do efeito analgésico.

Em relação a outros AINES a eficácia analgésica do rofecoxibe não diferiu estatisticamente quando comparado com o naproxeno (550 mg) e ao ibuprofeno (400 mg) (MORRISON et al., 2000). Quanto ao desfecho dor não podemos atribuir a menor potência analgésica do diclofenaco sódico, inicialmente, apenas ao baixo grau de seletividade de inibição da COX-2, haja vista os estudos anteriores com AINES não seletivos. Essa característica está intimamente relacionada ao perfil farmacológico de cada medicamento.

A comparação entre diclofenaco (100 mg a cada 12 horas) e ibuprofeno (400mg a cada 8 horas) foi realizada por Gómez e colaboradores, (1999) em 100 pacientes que registraram a dor com uma escala tipo: 0= ausência de dor, 1= dor ligeira, 2= dor moderada e 3= dor severa. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no número de horas sem dor entre as drogas e o número de horas com dor severa foi significativamente menor no grupo diclofenaco.

A ação analgésica do rofecoxibe (50 mg/dia) foi comparada com a nimesulida (200 mg/dia) em cirurgias de remoção de terceiros molares em 130 pacientes. O rofecoxibe promoveu melhor analgesia principalmente no segundo e terceiro dias de pós-operatório em molares impactados. Não houve diferença estatística quando os dentes estavam parcialmente impactados ou em fase germinal, a exceção, nesta fase, foi no quarto dia quando houve superioridade do rofecoxibe. O padrão de segurança foi muito semelhante nas duas drogas, principalmente em virtude do curto período de tempo desta avaliação (6 dias) (BRACCO et al. 2004). Nossos resultados mostraram uma condição diferente

desse trabalho, pois o diclofenaco se equiparou ao rofecoxibe no 2º, 3º e 4º dia do pós-operatório

Rofecoxibe (50 mg) foi comparado com dexcetoprofeno trometamol (25 mg) e placebo num estudo duplo cego com 120 pacientes no controle da dor pós-operatória em virtude da remoção de terceiros molares inferiores. Os pacientes estavam experimentando dor moderada no momento da administração. O rofecoxibe não diferiu do dexcetoprofeno no controle de dor num período das 8 horas iniciais e ambas foram superiores significativamente ao placebo (JACKSON et al., 2004)

O diclofenaco sódico é um dos AINES mais prescritos para o controle da dor e da inflamação em nosso meio. Diversos estudos já comprovaram a sua eficácia utilizando a cirurgia de terceiro molar como modelo (WALTON et al., 1993; van der WESTHUIJZEN et al., 1994; WALKELING, et al., 1996; BREIVICK, et al., 1999; SEYMOUR et al., 2000).

Ambos os AINES aqui estudados são eficazes no controle da dor no pós-operatório de terceiros molares inferiores. O rofecoxibe parece indicar uma alternativa melhor quando apenas o desfecho dor se sobressair sobre os demais, como edema, trismo e intolerância gástrica.

Como pode ser constatado pela descrição do ato cirúrgico para remoção do 3º molar, trata-se de um processo inflamatório agudo que envolve a liberação de mediadores químicos inflamatórios, sensibilização de terminações nervosas, aumento da permeabilidade vascular com acúmulo de líquido extravascular rico em proteína, o qual forma o exsudato, e contração da musculatura estriada. Como resultado advém dor, edema e trismo (KRUGER, 1984; SOUZA, 1988; MEDEIROS, 2003)

O edema no pós-operatório, por vezes deformante e debilitante, principalmente quando associado ao trismo, ocorreu em ambos os grupos com maiores valores de edema no grupo rofecoxibe.

Não existem estudos prévios comparativos entre rofecoxibe e diclofenaco no controle de edema e trismo no pós-operatório de cirurgias odontológicas. Clinicamente observou-se que uma vez instalado o edema, o mesmo seguia seu curso natural aumentando até as 48 horas iniciais e cedendo após as 72 horas de pós-operatório. A inibição específica de COX-2 inflamatória, parece alterar pouco o curso da história natural do trismo e do edema, embora as prostaglandinas E₂ e I₂ causem vasodilatação e potencializem a gênese desse (SPRINGER, 1994) pela ação da bradicinina, histamina e leucotrienos no aumento da permeabilidade vascular (SIQUEIRA e DANTAS, 2000; TILLEY et al., 2001).

Embora o rofecoxibe tenha revertido o edema de pata de rato induzida por carragenina e o edema associado à artrite induzida por adjuvante (CHANG et al., 1999), neste estudo, em humanos, o controle do processo edematoso de origem traumática não obteve resposta clínica importante. Quando comparado ao diclofenaco, que apresentou as menores médias do edema, e foi estatisticamente significativo no pico de 48 h do pós-operatório.

De acordo com McGrath e colaboradores (2003), o edema e o trismo representam os achados clínicos que mais interferem na qualidade de vida dos pacientes no pós-operatório de cirurgias de remoção dos terceiros molares. Nesse estudo, um quadro clínico que ilustra este efeito é o do paciente com assimetria facial, com ou sem limitação de abertura bucal e ausência de dor em ambos os grupos estudados nas avaliações superiores a 24 h e inferiores a 72 h.

Estes achados reforçam a utilidade dos glicocorticóides associados ao esquema terapêutico nestas cirurgias (BASTOS et al., 1999). O uso combinado de ibuprofeno (AINE) e metilprednisolona (glicocorticóide) mostrou-se significativamente mais eficiente no controle da dor e inflamação em pacientes submetidos à cirurgia do terceiro molar, quando comparados aos seus usos isoladamente (SISK e BONNINGTON, 1985; TROULLOS et al., 1990). Quando comparados, os AINEs apresentaram atividade analgésica mais potente, enquanto que os glicocorticóides demonstraram uma atividade antiinflamatória mais eficiente (MESSER e KELLEER, 1975). Portanto, a associação entre ambos propicia um

sinergismo de potenciação com incremento das atividades analgésica e antiinflamatória que justificam seu emprego terapêutico.

Embora a redução na abertura bucal no período entre a medida no pré-cirúrgico e nas 48 horas do pós-operatório sejam estatisticamente significantes, dentro dos dois grupos, (diclofenaco valor de $p= 0,0007$ e rofecoxibe $p= 0,0001$), apenas 3 pacientes no grupo rofecoxibe e 4 no grupo diclofenaco fizeram trismo clinicamente importante, ou seja, abertura bucal inferior a 30 mm (McGRATH et al., 2003), já que a abertura normal da boca em um adulto varia de 35 a 50 mm, medida entre as bordas incisais dos dentes centrais anteriores superiores e inferiores (LUYK e STEINBERG, 1990).

Nem todos os eventos adversos observados durante o período pós-operatório, podem ser atribuídos aos fármacos como: tontura e sonolência, Essa afirmativa está baseada parcialmente nos estudos de Guzzo, (2004) onde o mesmo estudou a frequência e causalidade dos eventos adversos em ensaios de bioequivalência. Alguns desses critérios, podem ser relacionados para esses eventos como: não há informações científicas prévias sobre o evento; não há provas com evidências objetivas (exames laboratoriais, pressão arterial, e outros parâmetros) ou subjetivas (clínicas); evento com seqüência temporal improvável após a administração do medicamento; presença de causas alternativas que podem ter causado o evento observado (o ato cirúrgico).

A cirurgia de remoção do terceiro molar inferior é um procedimento invasivo e estressante onde ocorre perda de líquidos, minerais e ativação do mecanismo agudo da inflamação com liberação de vários mediadores inflamatórios com repercussões sistêmicas tipo IL_1 , $TNF-\alpha$, dentre outros (BAUHMANN e GAUDIE, 1994).

Nenhuma complicação ocorreu ou foi devido ao ato cirúrgico , como: lesão de nervos alveolar inferior ou lingual, parestesias ou fraturas de processos alveolares (BERGE e BOE, 1994).

Em seis estudos que abrangeram 1284 pacientes utilizando o rofecoxibe, 34% (n= 442) relataram algum tipo de evento adverso. Desses relatos, náuseas com 5,7% e cefaléia com 2,0% são compatíveis com as observações desse estudo (MORRISSON et al., 2000).

A utilização de AINES não seletivos, mesmo por um período curto de tempo, está associado à dispepsia, diarreia, dor abdominal ou náuseas em mais de 50% dos consumidores. Estes efeitos podem ocorrer mesmo na ausência de alterações endoscopicamente visíveis (MAY et al., 2001).

Em ensaios clínicos rofecoxibe mostrou-se com menor incidência de eventos adversos gástricos severos como: perfurações, sangramento gastrointestinal superior ou úlceras gastroduodenais em relação ao naproxeno, 2,1 e 4,5 eventos por 100 pacientes ano respectivamente (risco relativo de 0,5 e intervalo de confiança de 95%) registrados no estudo VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) por BOMBARDIER e colaboradores em 2000. Em outro estudo clínico rofecoxibe 25 ou 50 mg apresentaram similaridade com o placebo na incidência de úlceras endoscopicamente detectadas após 12 semanas (HAWKEY et al., 2000). Em nosso estudo clínico, essa vantagem terapêutica não se confirmou, provavelmente pelo tamanho da amostra e pela faixa etária predominantemente de jovens, 24 anos no grupo diclofenaco e 25 anos no grupo rofecoxibe.

A ocorrência de alveolite, conceitualmente definida como uma degradação bacteriana do coágulo no alvéolo, podendo apresentar-se na forma seca ou com presença de secreção purulenta, foi o evento adverso mais comum, sem num entanto ocorrer distinção de prevalência em ambas as drogas.

A incidência de alveolite neste estudo em torno de 6,6% foi considerada elevada comparativamente com outros estudos com este mesmo tipo de cirurgia em terceiros molares inferiores. Berge e Boe (1994), relataram 1,94% de 204 pacientes. Enquanto que Bracco e colaboradores, (2004) encontraram 1,5% em 65 pacientes. Essa incidência maior pode ser justificada pela classificação (IA e IIA) da

posição dos terceiros molares que já apresentam parte da coroa exposta ao meio bucal com zonas de retenção de placa bacteriana no capuz pericoronário.

Rofecoxibe (50 mg) esteve associado a uma incidência significativamente maior de alveolite que o placebo em um dos seis estudos da serie de Morrisson e colaboradores (2000), entretanto, os registros de alveolite nos pacientes deste estudo são inconclusivos e não podem ser associados às drogas isoladamente.

Um aumento no risco de 300% nos casos de infarto agudo do miocárdio foi detectado nos usuários do rofecoxibe quando comparado ao naproxeno (STOVER, 2002, BOMBARDIER et al., 2000). Resta esclarecer se este evento adverso grave, pertence ao perfil farmacológico do rofecoxibe, foi em virtude da ausência do fator protetor do naproxeno pela inibição de COX-1 ou está ligado ao mecanismo de ação dos inibidores de COX-2. Este fato, associado ao uso contínuo por 18 meses motivou a retirada do mercado do rofecoxibe pelo fabricante. Pesquisa recente com inibidores seletivos de COX-2 parece indicar que a presença do grupamento sulfona (rofecoxibe e etoricoxibe) e não o grupamento sulfonamida (celecoxibe, valdecoxibe e meloxicam) estaria implicado por um processo não enzimático na maior susceptibilidade dos lipídios biológicos a modificações oxidativas, e na menor capacidade do plasma fresco humano em reter radicais livres (WALTER et al., 2004).

Para tratamentos de curta duração, de 3 a 5 dias, um custo 257,49% maior no controle de dor, edema e trismo com rofecoxibe parece não se justificar em pacientes jovens e saudáveis essa opção quando o fator custo for representativo para o paciente. Quando detectada história de intolerância gástrica nesses pacientes, os riscos e benefícios devem ser julgados, inclusive levando-se em conta o custo de cada tratamento associado a um protetor gastroduodenal. (WANNMACHER e BREDEMEIER, 2004)

Quando for indicada a associação de um protetor gástrico ao diclofenaco por um curto período, o rofecoxibe, isoladamente, é a opção mais econômica levando-se em consideração essa possibilidade em virtude de uma menor agressão gástrica.

CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

O rofecoxibe tem eficácia superior ao diclofenaco no controle da dor nas primeiras 24 horas do pós-operatório.

O controle do edema e trismo pelo rofecoxibe não se mostraram clinicamente diferentes e no edema foi estatisticamente inferior ao diclofenaco.

A redução de eventos álgicos gástricos do rofecoxibe não se mostrou diferente em relação ao diclofenaco.

O custo do tratamento com rofecoxibe pode ser um fator limitante para muitos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACEVEDO, E.; CASTAÑEDA, O.; UGAZ, M.; BEAULIEU, A. D. ; PONS-ESTEL, B.; CAEIRO, F.; CASAS, N.; GARZA-ELIZONDO, M.; IRAZOQUE, F.; HINOJOSA, W.; GUTIERREZ-UREÑA, S.; VANDORMAEL, K; RODGERS, D. B.; LAURENZI, M. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Artrotec. A comparison of six weeks treatment in patient with osteoarthritis. **Scand. J. Rheumatol.**, v.30, p. 19-24, 2001.

ARMSTRONG, R. A.; BRICKLEY, D. J.; EVANS, J. G.; COWPE, J. G. e SHEPERD, J. P. Patients perceptions regarding the risks of morbidity and complications of lower third molar removal. **Community Dent. Health**, v. 13, n. 1, p. 17-21, 1996.

BASTOS, E. G.; ANDRADE, E. D. de; MAZZONETO, R. Estudo clínico comparativo entre duas drogas de ação antiinflamatória (dexametasona e meloxicam) no controle do edema e trismo após exodontia de terceiros molares inferiores inclusos. **Rev. Pós Grad.**, v. 6, n. 4, out/dez, 1999.

BAUHMANN, H. ; GAUDIE, J. The acute phase response. **Immunol. Today**, v. 15, n. 2, p. 74 - 80, 1994

BERGE, T. L.; BOE O. E. Predictor evaluation of postoperative morbidity after surgical removal of mandibular third molars. **Acta Odontol. Scand.**, v. 52, n. 3, Jun, p. 162-169, 1994 .

BOMBARDIER, C.; LAINE, L.; REICIN, A.; SHAPIRO, D.; BURGOS-VARGAS, R.; DAVIS, B.; DAY, R.; FERRAZ, M. B.; HAWKEY, C. J.; HOCHBERG, M. C.; KVIEN, T., K.; SCHNITZER, T. J. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patient with rheumatoid arthritis. VIGOR study group. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, n. 21, p. 1520-1528, 2000.

BONGIORNO, R.; MURAD, L. Trismus, **Rev. Fac. Odontol.**, v. 12, n. 29, p. 10-15, 1992.

BRACCO, P.; DEBERNARDI, C.; COSCIA, D.; PASQUALICCHIO, F.; CALABRESE, N. Efficacy of rofecoxib and nimesulide in controlling postextraction pain in oral surgery: a randomized comparative study. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 20, n. 1, p. 107-112, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde - Resolução nº 196/96. **Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 out 1996. Seção 1, p. 21082-21085.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº. 251/97. **Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 7 ago. 1997. Seção 1. (colocar data da resolução depois do numero da reso)

BREIVIK, E. K.; BARKVOLL, P.; SKOVLUND, E. Combining diclofenaco with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. **Clint. Pharmacol. Ther.**, v. 66, n. 6, p. 625-35, 1999.

BROOKS, P.; EMERY, P.; EVANS J. F.; FENNER, H.; HAWKEY, C. J.; PATRONO, C.; SMOLEN, J.; BREEDVELD, F.; DAY, R.; DOUGADOS, M.; EHRICH, E. W.; GIJON-BAÑOS, J.; KVIEN, T. K.; VAN RIJSWIJK, M. H.; WARNER, T.; ZEIDLER, H. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. **Rheumatology**, v. 38, n. 8., p. 779-788, 1999.

CARVALHO, W. A. de. Analgésicos antipiréticos e antiinflamatórios. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 401-402.

CHAN, C. C.; BOYCE, S.; BRIDEAU, C.; CHARLESON, S.; CROMLISH, W.; ETHIER, D.; EVANS, J.; FORD-HUTCHINSON, A. W.; FORREST, M. J.; GAUTHIER, J. Y.; GORDON, R.; GRESSER, M.; GUAY, J.; KARGMAN, S.; KENNEDY, B.; LEBLANC, Y.; LEGER, S.; MANCINI, J.; O'NEILL, G. P.; OUELLET, M.; PATRICK, D.; PERCIVAL, M. D.; PERRIER, H.; PRASIT, P.; RODGER, I., Rofecoxib [Vioxx MK 0966: 4-(4-methyl sulfonylphenyl)-3- phenyl-2-(SH) furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 290, Aug, p. 551-560, 1999.

CHANG, D. J.; DESJARDINS, P. J.; CHEN, E.; POLIS, A. B.; McAVOY, M.; MOCKOVIK, S. H.; GEBA, G. P. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enteric-coated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain: A randomized, placebo-controlled clinical trial. **Clin. Ther.**, v. 24, n. 4, p. 490-503, 2002.

COLOMBINI, N. E. P., Cirurgia do terço inferior da face. Brasil: Pancast, 1991.

CROFFORD, L. J.; TAN, B.; MCCARTHY, C. J.; HLA, T. Involvement of nuclear factor kappa B in the regulation of cyclooxygenase-2 expression by interleukin-1 in rheumatoid synoviocytes. **Arthritis Rheum.**, v. 40, n. 2, p. 226-236, 1997

CROOK, P. R.; WILLIS, J. V.; KENDALL, M. J.; JACK, D. B.; FOWLER, P. D. The pharmacokinetics of diclofenac sodium in patients with active rheumatoid disease. **Eur J Clin Pharmacol**, v.21, n.4, p. 331-334, 1982.

CYBULSKY, M. I.; McCOMB, D. J.; MOVAT, H. Z.75 Protein synthesis dependent and independent mechanisms of neutrophil emigrations: different mechanisms of inflammation in rabbits induced by interleukin-1 tumour necrosis factor alpha or endotoxin versus leukocyte chemoattractants. **Am. J. Pathol.** v. 135, n. 1, p. 227 – 137, 1989.

DOUGLAS, C. R. Fisiologia normal e patológica aplicada a Odontologia. In **Patofisiologia oral**, Brasil, Pancast, 1998, p. 478-498.

DRAY, A. Inflammatory mediators of pain. **Br. J. Anaesth.** v. 75, p. 125-131, 1995.

EHRICH, E. W.; SCHNITZER, T. J.; MCILWAIN, H.; LEVY, R.; WOLFE, F.; WEISMAN, M.; ZENG, Q.; MORRISON, B.; BOLOGNESE, J.; SEIDENBERG, B.; GERTZ, B. J., Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: A 6-week, double-blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib osteoarthritis pilot study group. **J. Rheumatol.**, v.26, p. 2438-2447, 1999.

FACCIOLI, I. H. ; SOUZA, G. A. P.; CUNHA, F. Q.; POOLE, S.; FERREIRA, S. H. Recombinant Interleukin-1 and tumour necrosis factor induce neutrophil migration “in vivo” by indirect mechanisms. **Agents Action**, v. 30, p. 344 – 349, 1990.

FU, J. Y.; MASFERRER, J. L.; SEIBERT, K.; RAZ, A.; NEEDLEMAN, P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. **J. Biol. Chem.**, v. 265, n. 28, p. 16737-16740, 1990.

GALL, J. I. **Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates**, 2 ed. New York, Raven Press, p 5-13, 1992. .

GÓMEZ, C.; FRANCISCO, J.; VIZCAÍNO, C.; HUGO, V. Evaluación del efecto del diclofenaco vs ibuprofeno en el dolor posoperatorio después de la extracción quirúrgica del tercer molar inferior. **Rev. ADM.**, v. 56, n. 4, 1999.

GORDON, S. M.; BRAHIM, J. S.; ROWAN, J.; KENT, A.; DIONNE, R. A. Peripheral prostanoid levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug analgesia: replicate clinical trials in a tissue injury model. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 72, n. 2, p. 175-183, 2002.

GREGORI, C. **Cirurgia Buco-Dento-Alveolar**, São Paulo, Savier, 1996.

GUZZO, G. C. **Estudo da frequência e causalidade dos eventos adversos registrados nos estudos de bioequivalência realizados na unidade de farmacologia clínica nos anos de 2000 a 2003**. Dissertação de Mestrado. Fortaleza: UFC, 2004.

HAWKEY, C.; LAINE, L.; SIMON, T.; BEAULIEU, A.; MALDONADO-COCCO, J.; ACEVEDO, E.; SHAHANE, A.; QUAN, H.; BOLOGNESE, J.; MORTENSEN, E., Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. **Arthritis Rheum.**, v.43, n.20, feb, p. 370-377, 2000.

HENRIKSON, P.; THILANDER, H.; WAHLANDER, L. A. Voltaren® as an analgesic after surgical removal of lower wisdom tooth. **Int. J. Oral Surg.**, v.14, p. 333-338, 1985.

JACKSON, I. D.; HEIDEMANN, B. H. WILSON, J.; POWER, I.; BROWN, R. D. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. **Br. J. Anaesth.**, v. 92, n. 5, p. 675-680, 2004.

KATO, M.; NISHIDA, S.; KITASATO, H.; SAKATA, N.; KAWAI, S. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 53, n. 12, p. 1679-1685, 2001.

KHAN, A. A.; BRAHIM, J. S.; ROWAN, J. S.; DIONNE, R. A., In vivo selectivity of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the oral surgery model. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 72, n. 1, p. 44-49, 2002.

KÖMHOFF, M.; GRONE, H. J.; KLEIN, T.; SEYBERTH, H. W.; NÜSING, R. M., Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. **Am. J. Physiol.**, v.272, p. 460-468, 1997.

KRUGER, G. **Cirurgia bucal e maxilo-facial**, 5 ed, Rio de Janeiro, Guanabara, , 1984.

KUBES, P.; SUZUKI, M.; GRANGER, D. N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leucocyte adhesion. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v. 88, p. 4651 – 4655, 1991.

KUJUBU, D. A.; FLETCHER, B. S.; VARNUM, B. C.; LIM, R. W.; HERSCHMAN, H. R. TIS10 a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3t3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue, **J. BiolChem**, v. 266, n. 20, p. 12866-12872, 1991.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos atuais. **Rev Bras. Anestesiol.**, v. 52, n. 4, p. 498-512, 2002.

LLORENS, O.; PEREZ, J. J.; PALOMER, A.; MAULEON, D. Differential binding mode of diverse cyclooxygenase inhibitors. **J. Mol. Graph. Model.**, v. 20, n. 5, p. 359-371, 2002.

LÖKKEN, P.; OLSEN, I.; BRUASETE, I.; NORMAN-PEDERSEN, K. Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for evaluation: test with ibuprofen. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v.8, p. 209-216, 1975.

LOTE, C. J.; HAYLOR, J. Eicosanoids in renal function. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.**, v. 36, n. 4, p. 203-217, 1989.

LUYK, N. H.; STEINBERG, B. Aetiology and diagnosis of clinically evident jaw trismus. **Aust. Dent. J.**, v. 35, n. 6, p. 523-529, 1990

MAJNO, G.; JORIS, I. **Cell, Tissues, and Disease: Principles of General Pathology**. Cambridge, Blackwell Science, p. 429 – 463, 1996,

MANASSÉ, R.; HEDWALL, P. R.; KRAETZ, J.; PERICIN, C.; RIESTERER, L.; SALLMANN, A.; ZIEL, R.; JAQUES, R., Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. **Scand. J. Rheumatol.**, Suppl, v. 22, p. 5-16, 1978.

MARZOLA, C. **Técnica exodôntica**. 3 ed., Rio de Janeiro, Pancast, 2000.

MASFERRER, J. L. ZWEIFEL, B. S.; SEIBERT, K.; NEEDLEMAN, P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice, **J. Clin. Invest.**, v. 86, n. 4, p. 1375-1379, 1990.

MATHESON, A. J.; FIGGITT, D. P. Rofecoxib: A review of its use in the management of osteoarthritis, acute pain and rheumatoid arthritis. **Drug**, v.61, n.6, may, p. 833-865, 2001.

MAY, N.; EPSTEIN, J.; OSBORNE, B. Selective COX-2 Inhibitors: A review of their therapeutic potential and safety in dentistry. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 92, n. 4, p. 399-405, 2001.

McGRATH, C.; COMFORT, M. B.; LO, E. C.; LUO, Y. Changes in life quality following third molar surgery – The immediate postoperative period. **Br. Dent. J.**, v. 194, n. 5, p. 265-268, 2003.

McMURRAY, R. W.; HARDY, K. J. Cox-2 inhibitors: today and tomorrow, **Am. J. Med. Sci.**, v. 323, n. 4, p. 181-189, 2002.

MEDEIROS, P. J. **Cirurgia dos Dentes Inclusos**, Rio de Janeiro, Santos, 2003.

MEECHAN, J. G.; SEYMOUR, R. A. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 31, n. 6, p. 360-365, 1993.

MERCK SHARP DHOME. VIOXX®: Disponível em: <<http://www.msdbrazil.com/msd43/medicos/Vioxx-bula.htm>>. Acesso em 27 out. 2002.

MERLIE, J. P.; FAGAN, D.; MUDD, J.; NEEDLEMAN, P. Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase). **J. Biol. Chem.** v. 263, n. 8, p. 3550-3550, mar, 1988.

MESSER, E. J.; KELLEER, J. J. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. **Oral. Surg.** v. 40, n. 5, p. 584 – 598, nov., 1975.

MOCADA, S.; GRYGLEWSKI, R.; BUNTING, S.; VANE, J. R. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. **Nature**, v. 263, n. 5579, p. 663-665, 1976.

MORAES, M. F.; ANTONINI, R. A. Uso do piroxicam injetável em cirurgia buco-maxilofacial. **Folha Med.**, v.101, n.1-2, p. 39-43, 1991.

MORRISON, B. W.; FRICKE, J.; BROWN, J.; YUAN, W.; KOTEY, P.; MEHLISCH, D., The optimal analgesic dose of rofecoxib: Overview of six randomized controlled trials. **JADA.**, v.131, dec p. 1729-1737, 2000.

MORRISON, B. W.; CHRISTENSEN, S.; YUAN, W.; BROWN, J.; AMLANI, S. SEIDENBERG, B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. **Clin. Ther.** v. 21, n. 6, p. 943-953, 1999.

NORHOLT, SE. Treatment of acute pain following removal of mandibular third molars. PhD Thesis. **Internat. J. Oral Maxillofacia. Surg.**, supplement 1 v. 17, p.1 - 41, 1998.

NOVAES, G. S.; MELLO, S. B. Atividade das enzimas ciclooxigenase e drogas anti-reumáticas modificadoras de doença. **Rev. Bras. Reumatol**, v. 40, n. 2, p. 43-54, 2000.

NOVARTIS. VOLTAREN® [on line] Disponível na internet via WWW. URL:<http://www.novartis.com.br/home.html>. Acesso em 27 out. 2002.

PAPACHRISTOU, G. I. DEMETRIS, A. J.; RABINOVITZ, M. Acute cholestatic hepatitis associated with long-term use of rofecoxib. **Dig. Dis. Sci.**, v. 49, n. 3, p. 459-461, 2004.

PELL, G. S.; GREGORI, G. Apud BASTOS, E. G.; ANDRADE, E. D. de; MAZZONETO, R. Estudo clínico comparativo entre duas drogas de ação antiinflamatória (dexametasona e meloxicam) no controle do edema e trismo após exodontia de terceiros molares inferiores inclusos. **Rev. Pós Grad.**, v. 6, n. 4, out/dez, 1999.

PETERSEN, J. K. Anti-inflammatory and analgesic effects of indomethacin following removal of impacted mandibular third molars. **Int. J. Oral Surg.**, v. 4, p. 267-276, 1975.

PETERSON, L. J.; ELLIS, E. III , HUPP, J. R.; TUCKER, M. R. **Cirurgia Oral e Maxilofacial**, 3 ed., Rio de Janeiro, Guanabara, 2000.

RAGOT, J. P.; MONTI, T.; MACCIOCHI, A. Controlled clinical investigation of acute pain analgesic of nimesulide in pain after oral surgery. **Drugs**, v.46, suppl. P. 162-167, 1993.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. Inflammation and repair in: **Pathologic basis of diseases**. Filadélfia _USA, Saunders, 1994.

ROELOFSE, J. A.; Van der BIJL, P.; JOUBERT, J. J. V. An open comparative study of analgesic effects of tenoxicam and diclofenac sodium after third molar surgery. **Anesth. Pain Cont. Dent.**, v.2, n.4, 1993.

SALVEMINI, D.; WANG, Z. Q.; BOURDON, D. M.; STERN, M. K.; CURRIE, M. G.; MANNING, P. T. Evidence of peroxynitrite involvement in the carrageenan-induced rat paw edema. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 303, n. 3, p. 217-220, may, 1996

SCHAFER, A. I. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 35, n. 3, p. 209-219, 1995.

SCHNITZER, T. J.; TRUITT, K.; FLEISCHMANN, R.; DALGIN, P.; BLOCK, J.; ZENG, Q.; BOLOGNESE, J.; SEIDENBERG, B.; EHRICH, E. W., The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II Rofecoxib arthritis study group. **Clin. Ther.**, v.21, n.10, p. 1688-1702, 1999.

SEDGWICK, A. D. ; WILLOUGHBY, D. A. Initiation of the inflammatory response and its prevention, in: BONTA, I. L. ; BRAY, M. A.; PARNHAM, M. J., **Handbook of inflammation**, v. 5, p. 27 – 47, 1985.

SEYMOUR, R. A.; MOORE, U.; HAWKESFORD, J.; COULTHARD, P.; JACKSON-LEECH, D.; THOMAS, D.; HILL, M.; COMBS, M. L.; RENTON, T.; McGURK, M. An investigation into the efficacy of intravenous diclofenac in post-operative dental pain. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 56, n. 6-7, p. 447-452, 2000.

SIMMONS, D. L. ; BOTTING, R. M.; HLA. T. Cyclooxygenase isozymes: The Biology of prostaglandin synthesis and inhibition. **Pharmacol. Rev.**, v. 56, p. 387 – 437, 2004

SIQUEIRA Jr, J. F.; DANTAS, C. J. S. **Mecanismos celulares e moleculares da inflamação**, Rio de Janeiro, Medsi, 2000.

SISK, A. L.; GROVER, B. J. A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 48, p. 674-678, 1990.

SISK, A. L.; MOSLEY, R. O.; MARTIN, R. P. Comparison of preoperative and postoperative diflunisal for suppression of postoperative pain. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.47, p. 464-468, 1989.

SISK, A. L.; BONNINGTON, G. J. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 60, n. 2, p. 137 – 145, Aug., 1985 .

SKJELBRED, P. The effects of acetylsalicylic acid swelling and other events after surgery. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v.17, p. 379-384, 1984.

Souza, J. A. Complicações Pós-Operatórias Imediatas das Cirurgias dos Terceiros Molares Inferiores Inclusos. **RGO.**, v. 34, n. 4, jul/ago, 1988.

SPENCER, A. G.; WOODS J. W.; ARAKAWA, T.; SINGER, I. I.; SMITH, W. L. Subcellular localization of prostaglandin endoperóide H synthases-1 and – 2 by immunoelectron microscopy, **J. Biol. Chem.**, v. 273, n. 16, p. 9886-9893, 1998.

SPRINGER, T. A. Traffic signals for lymphocyte circulation and leukocyte migration: the multistep paradigm. **Cell**, v. 76, p. 301, 1994.

STOVER, R. R. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional NSAIDs? Both the CLASS and VIGOR trials support the COX 2 hypothesis. **BMJ.**, v. 325, n. 7356, p. 161 discussion, 2002.

SWAN, S. K.; RUDY, D. W.; LASSETER, K. C.; RYAN, C. F.; BUECHEL, K. L.; LAMBRECHT, L. J.; PINTO, M. B.; DILZER, S. C.; OBRDA, O.; SUNDBLAD, K. J.; GUMBS, C. P.; EBEL, D. L.; QUAN, H.; LARSON, P. J.; SCWARTZ, J. I.; MUSLINER, T. A.; GERTZ, B. J.; BRATER, D. C.; YAO, S. L. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitor on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, v. 133, n. 1, p. 1-9, 2000.

TILLEY, S. L.; COFFMAN, T. M.; KOLLER, B. H. Mixed messages: modulation of inflammation and immune response by prostaglandins and tromboxanes. **J. Clin. Invest.**, v. 108, n. 1, p. 15-23, 2001.

TROULLOS, E. S.; HARGREAVES, K. M.; BUTLER, D. P.; DIONNE, R. A. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. **J. Oral Maxillofac. Surg.** v. 48, n. 9, p. 954 – 952, Sep, 1990.

Van der WESTHUIJZEN, A. J. ; ROELOFSE, J. A.; GROTEPASS, F. W.; BECKER, P. J. Randomized double-blind comparison of tiaprofenic acid and diclophenac sodium after third molar surgery. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 78, n. 5, p. 557-566, 1994.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. The mode of action of anti-inflammatory drugs. **Postgrad. Med. J.**, v. 66, supl 4, p. S2-S17, 1990.

VANE, J. R.; FLOWER, R. J.; BOTTING, R. M. History of aspirin and its mechanism of action. **Stroke**, v. 21, supl 12, p. IV 12-23, 1990.

WAKELING, H. G.; BARRY, P. C.; BUTLER P. J. Postoperative analgesia in dental day case surgery. A comparison between Feldene. **Anaesthesia**, v. 51, n. 8, p. 784-786, 1996.

WALTER, M. F.; JACOB, R. F.; DAY, C. A.; DAHLBORG, R.; WENG, Y.; MASON, R. P. Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamida COX-2 inhibitors and NSAIDs. **Atherosclerosis**, v. 177, p. 235 – 243, 2004

WALTON, G. M.; ROOD, J. P.; SNOWDON, A. T.; RICKWOOD, D. Ketorolac and diclofenac for postoperative pain relief following oral surgery. **British Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v. 31, p. 158-160, 1993.

WANNACHER, L.; BREDEMEIER, M. Antiinflamatórios não-esteroides: Uso indiscriminados de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2. **Uso racional de Medicamentos**: Temas selecionados, Brasilia, v. 1, n. 2, p. 1-6, jan. 2004.

WEAVER, A. L. Rofecoxib: clinical pharmacology and clinical experience. **Clin. Ther.**, v. 23, n. 9, p. 1323-1338, 2001.

WHITTLE, B. J.; HIGGS, G. A.; EAKINS, K. E.; MONCADA, S.; VANE, J. R. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. **Nature**, v. 284, n. 5753, p. 271-273, 1980.

WILLIS, J. V.; KENDALL, M. J.; Pharmacokinetic studies on diclofenac sodium in young and old volunteers. **Scand. J. Rheumatol.**, Suppl, v.22, p. 36-41, 1978.

WINTER, G. B. apud ZORZETTO, D. L. G.; MARZOLA, C.; TOLEDO FI., J. L.; PASTORI, C. M.; LOOBO, S. E. Cirurgia de terceiros molares inferiores retidos: complicações pós-operatórias (observações clínicas). **RGO.**, v. 48, n. 2, p. 102-108, 2000.

WINTER, J. E.; BIRN, H. **Manual de Pequena Cirurgia Oral e Atlas de Técnicas Cirúrgicas**, São Paulo, Manole, 1977.

XIE, W. L.; CHIPMAN, J. G.; ROBERTSON, D. L.; ERIKSON, R. L.; SIMMONS, D. L. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 88, n. 7, p. 2692-2696, 1991.

YAKSH, T. L.; DIRIG, D. M.; CONWAY, C. M.; SVENSSON, C.; LUO, Z. D.; ISAKSON, P. C. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. **J. Neurosci.**, v. 21, n. 16, p. 5847-5853, 2001.

YAMAGATA, K.; ANDREASSON, K. I.; KAUFMANN, W. E.; BARNES, C. A.; WORLEY, P. F., Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. **Neuron.**, v.4, p. 371-386, 1993.

ZORZETTO, D. L. G; MARZOLA, C.; TOLEDO FI., J. L.; PASTORI, C. M.; LOOBO, S. E. Cirurgia de terceiros molares inferiores retidos: complicações pós-operatórias (observações clínicas). **RGO.**, v. 48, n. 2, p102-108, 2000

ANEXOS

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)