

# Ensaio clínico randomizado comparativo do nível de dor pós-operatória da cirurgia dentária tratados com naproxeno ou celecoxibe: estudo piloto

*Randomized clinical trial comparing the postoperative pain level of dental surgery treated with naproxen and celecoxib: a pilot study*

Marcelo Carlos BORTOLUZZI<sup>1</sup>  
Rafael MANFRO<sup>2</sup>  
Cícero Frare GRANDI<sup>2</sup>  
Jean Marcell Fochesato RESTELATO<sup>2</sup>

## RESUMO

**Objetivos:** Observar e comparar a eficácia dos antiinflamatórios não-esteroidais sobre a dor pós-operatória da cirurgia dental utilizando dois antiinflamatórios não-esteroidais, um seletivo da COX-2, o celecoxibe, e um não seletivo da COX, o naproxeno.

**Métodos:** Foram avaliadas 20 cirurgias. Para o primeiro dia pós-operatório 40% dos pacientes, em ambos os grupos, mostraram índices de dor considerados como moderados ou severos. Quanto a variação da dor, existe diferença estatisticamente significativa entre o primeiro e segundo dia ( $p = 0,016$ ), porém não houve diferença estatisticamente significativa entre o segundo e o terceiro ( $p = 0,067$ ) (teste de Wilcoxon Signed Ranks).

**Resultados:** Mostraram não haver diferença entre os níveis de dor, conforme o medicamento utilizado, no primeiro dia,  $p = 0,59$ ; segundo dia,  $p = 0,41$  e; terceiro dia  $p = 0,46$  (teste de Mann-Whitney).

**Conclusão:** Quanto ao efeito analgésico, não existem diferenças estatisticamente significantes entre o naproxeno (500mg/dia) e o celecoxibe (400mg/dia), bem como, quando usados de forma isolada e na posologia padrão, não apresentam adequado controle da dor, para um modelo de cirurgia oral.

**Termos de indexação:** dor; antiinflamatórios; cirurgia bucal; naproxeno.

## ABSTRACT

**Objectives:** Verify and compare the efficacy of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the postoperative dental pain using celecoxib, a selective COX-2 inhibitor and the naproxen, a non-selective COX inhibitor.

**Methods:** Twenty surgeries were evaluated. For the first postoperative day 40% of the patients, of both groups, showed unacceptable pain levels classified as moderate/severe pain. Statistically significant difference in the pain levels between the first and second days were found ( $p = 0.016$ ), however this difference did not occur between the second and third days ( $p = 0.067$ ) (Wilcoxon Signed Ranks Test).

**Results:** No statistically difference was found among the pain levels, according to the used NSAIDs in the first ( $p = 0.59$ ), second ( $p = 0.41$ ) and third days ( $p = 0.46$ ) (Mann-Whitney Test).

**Conclusion:** Concerning the analgesic effect, statistical significances could not be found between naproxen (500 mg/Day) and celecoxib (400 mg/day) either used alone or in the standard dosage. They did not present appropriate pain control for this type of oral surgery.

**Indexing terms:** pain; anti-inflammatory agents; oral surgery; naproxen.

## INTRODUÇÃO

O controle da dor em odontologia, incluindo a cirurgia bucomaxilofacial é fundamental para a qualidade de vida dos pacientes. Neste contexto, uma das drogas mais utilizadas são os antiinflamatórios não-esteroidais (AINES). Os AINES apresentam um amplo espectro de indicações

terapêuticas tais como a analgesia, antiinflamação, antipirese, antineoplásica e a profilaxia contra doenças cardiovasculares<sup>1</sup>. Ainda, existe a recomendação de que os AINES devam ser as drogas de primeira escolha para a analgesia em procedimentos odontológicos como cirurgia, periodontia e endodontia<sup>2</sup>.

Estudos mostram que os efeitos terapêuticos e colaterais dos AINES resultam na inibição da enzima ciclooxigenase (COX). A COX está implicada na patogênese

<sup>1</sup> Universidade do Oeste de Santa Catarina. Faculdade de Odontologia. Rua Getúlio Vargas, 2521 - 89600-000, Joacaba, SC, Brasil. Correspondência para / Correspondence to: M C BORTOLUZZI (marcelo.bortoluzzi@unoesc.edu.br).

<sup>2</sup> Universidade do Oeste de Santa Catarina. Faculdade de Odontologia. Joacaba, SC, Brasil.

da dor de origem inflamatória por catalisar a síntese de prostanóides (prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos). Os AINES reduzem a síntese de prostaglandinas, diminuindo a intensidade do processo inflamatório e conseqüentemente a nocicepção periférica<sup>1,3-5</sup>.

A enzima ciclooxigenase apresenta duas isoformas bem descritas a COX-1 e COX-2, embora a existência de uma terceira a COX-3, tenha sido postulada. As descobertas caracterizaram a COX-1 como fisiologicamente constitutiva, agindo como citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária, cicatrização e ovulação e, a COX-2 como fisiologicamente indutiva, a qual surgiria apenas em situação de trauma tissular e inflamação. Neste contexto, a formulação de inibidores específicos da COX-2 impediria o processo inflamatório sem os efeitos colaterais indesejáveis, principalmente distúrbios gastrintestinais, advindos do bloqueio inespecífico da COX<sup>1,4-6</sup>.

Dentre os AINES tradicionais o naproxeno é um antiinflamatório não seletivo da COX e portanto atua inibindo, em diferentes graus, as duas isoformas da enzima e, tem sido relacionado com maior índice de efeitos adversos a nível gastrointestinal<sup>7</sup>. Os AINES seletivos da COX 2 ou coxibes (celecoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe, rofecoxibe e valdecoxibe) foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir a incidência de complicações sérias no trato gastrintestinal, que são os efeitos adversos mais frequentes com o uso dos AINES não seletivos<sup>3</sup>. O Celecoxibe foi primeira droga COX-2 seletiva desenvolvida e comercializada a partir do ano de 1999. Desde então tem sido indicada, entre outros usos, para o controle da dor pós-operatória de severa a moderada<sup>7,8</sup>.

O objetivo deste estudo foi comparar o efeito sobre a dor pós-operatória da cirurgia dental utilizando dois AINES, um seletivo da COX-2, o celecoxibe, e um AINES não seletivo da COX, o naproxeno.

## MÉTODOS

O presente estudo é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com o objetivo de comparar a eficácia dos antiinflamatórios não-esteroidais, celecoxibe e naproxeno, sob a dor pós-operatória em cirurgia oral menor. Como critérios de inclusão, foram selecionados os pacientes que deveriam se submeter à extração dentária de, no máximo, dois dentes em que, estavam envolvidos no procedimento, a confecção de retalho cirúrgico e osteotomia, sendo que os pacientes

não deveriam possuir qualquer comprometimento sistêmico ou doença e estando na faixa etária entre 18 á 30 anos de idade. Como medida de controle de vieses foi selecionado para o procedimento cirúrgico o uso único do anestésico mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000.

Foram excluídos os pacientes com infecção aguda local, possuir doenças sistêmicas, ter usado antibióticos até três meses ao pré-operatório, ter história atual ou pregressa de úlcera gastrintestinal, o uso de antidepressivos, neurolépticos e dextrometorfano e, ainda, o relato de contra-indicações para o uso de AINES como, hipersensibilidade a qualquer componente da formulação dos antiinflamatórios, história de asma, urticária ou reações alérgicas depois do uso de qualquer AINES. Para o pós-procedimento cirúrgico foram estabelecidos fatores que representavam a exclusão deste do estudo, sendo aqueles pacientes com a necessidade de uso de qualquer analgésico, de qualquer antiinflamatório suplementar ao uso da medicação cedida ou a necessidade do uso de antibiótico.

Para o estudo, as drogas foram confeccionadas em farmácia de manipulação devidamente credenciada, sendo os medicamentos embalados de forma semelhante (cápsula do medicamento e embalagem), trazendo apenas as informações rotuladas como medicamento I e medicamento II, de conhecimento apenas da farmácia e de terceira pessoa não envolvida diretamente no estudo. Os medicamentos disponibilizados possuíam administração semelhante (12/12 horas), sendo então o Celecoxibe 200mg, seletivo da COX-2 e o Naproxeno, 250mg, não seletivo. Desta forma os pacientes não sabiam qual droga estavam recebendo, bem como os cirurgiões e avaliador pós-operatório. Aos pacientes foi disponibilizada uma embalagem contendo quatro cápsulas, conferindo cobertura antiinflamatória por dois dias.

Após cumprir os critérios de inclusão, um sorteio estabelecia a droga a ser utilizada pelo paciente. A estratificação foi por grupo etário porém, não emparelhada por dupla. A primeira dose do medicamento era oferecida ao paciente assim que completado o procedimento cirúrgico e, eram cedidas três escalas visual-analógicas (EVA), para anotação em casa e/ou trabalho que as quais continham as indicações do nível de dor, variando de 0 (ausência de dor) a 10 (dor máxima). As escalas disponibilizadas em folhas separadas, ainda continham o dia em que o paciente deveria usar o medicamento bem como os horários em que deveria ser anotado o nível da dor que estava sentindo, sendo que estas anotações eram obtidas ao completar 24, 48 e 72 horas após a tomada da primeira dose do medicamento.

O tamanho da amostra foi estabelecido por conveniência, sendo que após perdas restassem 20 pacientes, divididos em dois grupos de 10 (celecoxibe e naproxeno).

Para análise estatística foram utilizados testes descritivos e analíticos quando apropriado (teste exato de Fisher, teste de Wilcoxon Signed Ranks e teste de Mann-Whitney).

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC), Joaçaba (SC).

## RESULTADOS

Foram realizadas 22 cirurgias. Dois casos foram excluídos do estudo devido à necessidade de uso de analgésico suplementar ao antiinflamatório. Os pacientes

excluídos usaram paracetamol e dipirona para controle da dor e ambos pertenciam ao grupo que utilizava o medicamento naproxeno.

Pode-se observar que no primeiro dia 70% dos pacientes tiveram dor considerada muito leve/leve, no segundo dia este percentual subiu para 95% e no terceiro dia, 24 horas após a última dose do medicamento, o percentual de pacientes com dor muito leve/leve era de 90% sendo que destes, 60% (12) dos pacientes não mostravam nenhuma dor.

Os pacientes do gênero feminino representaram 70% (14 sujeitos) do total da amostra e masculino 30% (6 sujeitos). Algumas variáveis de interesse e a distribuição entre os grupos podem ser observadas na Tabela 1.

A idade média dos pacientes do estudo foi de 22 anos (desvio padrão de 3,6 anos). A distribuição da idade entre os grupos pode ser observada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Variáveis coletadas e distribuídas conforme o medicamento. Joaçaba, 2007.

Sexo	Idade	Qualidade da higiene	Odontosecção	Medicamento grupo	Nº de tubetes aplicados	Dente	Dor 1º dia	Dor 2º dia	Dor 3º dia	Tempo (min)
Masculino	23	Boa/regular	Não	Celecoxibe	1	38	6	1	0	40
Feminino	29	Boa/regular	Sim	Celecoxibe	4	38/36	8	0	0	120
Feminino	22	Boa/regular	Não	Celecoxibe	3	18	2	0	0	60
Masculino	20	Boa/regular	Sim	Celecoxibe	3	48	2	2	3	60
Masculino	24	Boa/regular	Sim	Celecoxibe	2	26	0	0	0	60
Masculino	19	Boa/regular	Não	Celecoxibe	3	48	2	1	0	30
Feminino	22	Boa/regular	Não	Celecoxibe	2	48	5	4	0	90
Masculino	25	Boa/regular	Sim	Celecoxibe	3	48	8	7	7	60
Feminino	22	Boa/regular	Sim	Celecoxibe	4	38	2	3	3	90
Feminino	20	Boa/regular	Não	Celecoxibe	3	38	1	0	0	50
Feminino	19	Boa/regular	Não	Naproxeno	6	38	7	5	4	80
Feminino	29	Boa/regular	Não	Naproxeno	2	14	0	0	0	120
Feminino	29	Boa/regular	Não	Naproxeno	3	28	0	0	0	80
Feminino	18	Ruim	Não	Naproxeno	2	48	10	5	8	60
Feminino	18	Boa/regular	Não	Naproxeno	3	38	5	5	3	60
Feminino	19	Boa/regular	Sim	Naproxeno	2	46	8	4	0	90
Feminino	22	Ruim	Não	Naproxeno	3	28	0	0	0	60
Masculino	22	Ruim	Não	Naproxeno	3	38/28	4	3	2	90
Feminino	20	Boa/regular	Não	Naproxeno	4	28	1	1	0	50
Feminino	18	Boa/regular	Não	Naproxeno	2	28	0	2	1	20

A qualidade da higiene foi descrita como boa ou regular em 17 pacientes (85%) (Tabela 1). Não houve diferença estatística entre qualidade de higiene e o nível de dor assinalado no primeiro ( $p=0,68$ ), no segundo ( $p=0,85$ ) e no terceiro dia ( $p=0,28$ ) (teste de Fisher). Também não houve diferença estatisticamente significativa quanto à realização de odontosecção e a dor pós-operatória no primeiro, segundo e terceiro dias (teste de Fisher).

O tempo necessário para realizar a cirurgia variou entre 20 e 120 minutos e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto ao tempo transcorrido para o procedimento.

Quanto a variação da dor, existe diferença estatisticamente significativa entre os níveis de dor entre o primeiro e segundo dia ( $p=0,016$ ), porém não houve diferença estatisticamente significativa entre o segundo e o terceiro ( $p=0,067$ ) (teste de Wilcoxon Signed Ranks).

Quanto à variação da dor, conforme o medicamento, os resultados mostram que, no primeiro dia, não houve diferença estatística quanto aos níveis de dor indicados ( $p=0,68$ ; teste de Fisher- escala visual analógica de dor dicotomizada em muito leve/leve e moderada/severa). Para o segundo dia, também não foi observado diferença estatística na redução da dor de acordo com o medicamento utilizado ( $p=0,5$ ; Teste de Fisher). No terceiro dia pós-operatório, não houve diferença estatística na redução da dor de acordo com o medicamento utilizado ( $p=0,76$ ; teste de Fisher).

A utilização do teste de Mann-Whitney para duas amostras independentes usando a escala visual analógica de dor como ordinal e não paramétrica, mostrou não haver diferença entre os níveis de dor, conforme o medicamento utilizado, no primeiro dia,  $p=0,59$ ; segundo dia,  $p=0,41$  e; terceiro dia  $p=0,46$ , de forma semelhante ao teste de Fisher.

## DISCUSSÃO

A cirurgia de extração dental tem sido modelo para a avaliação da eficácia de drogas analgésicas em humanos<sup>9-13</sup>. O presente estudo teve como objetivo comparar o efeito dos medicamentos naproxeno e celecoxibe, sob a dor odontológica de origem cirúrgica através de um ensaio clínico aleatorizado. Os resultados indicam que ambos os AINES avaliados apresentam-se como uma monoterapia alternativa, com bons resultados no controle da dor, embora não exista diferença estatisticamente significativa entre os dois medicamentos quanto a analgesia.

De forma semelhante aos resultados encontrados neste estudo, Nikanne et al.<sup>14</sup> mostraram que o celecoxibe é um analgésico útil no controle da dor pós-operatória nas primeiras 24 horas. O antiinflamatório não seletivo (cetoprofeno) utilizado no estudo, apresentou um melhor resultado quanto ao controle da dor. Em outro estudo, Hill et al.<sup>13</sup> demonstraram que o naproxeno é uma excelente droga no controle da dor em cirurgia dental.

Com o desenvolvimento dos antiinflamatórios seletivos da COX2 houve certa euforia quanto ao seu uso, qualificando os coxibes como uma melhor alternativa, devido suas propriedades não agressivas sob mucosa gástrica e possivelmente sobre uma melhor ação sobre o processo flogístico, trazendo como consequência menores níveis de dor, com o mínimo de ação sistêmica. Contudo, diferentes AINES mostram diferentes potenciais de inibição contra a COX1 e com a COX2 e isto explica as variações dos efeitos adversos destas drogas. Drogas com reduzida potência contra a COX1 terão portanto, menores efeitos colaterais em estômago e fígado. A razão de seletividade COX2/COX1 do naproxeno é de 0,6, enquanto que a mesma razão para o celecoxibe é de 0,34. Embora os principais efeitos adversos da terapia antiinflamatória com AINES digam respeito ao tempo de uso, a indicação em odontologia para procedimentos cirúrgicos, mantém-se numa faixa de dois a cinco dias o que raramente pode resultar em sérias reações adversas, em indivíduos saudáveis, embora se deva ter especial atenção aos efeitos renais do uso dos AINES, que ocorrem precocemente ao início da terapia<sup>15-16</sup>.

Os resultados deste estudo, embora com uma amostra reduzida, indicaram uma equivalência entre ambas as drogas (naproxeno e celecoxibe) no controle da dor, não tendo sido reportadas reações adversas dos medicamentos, entretanto, o celecoxibe mostra uma média menor nos índices de dor indicado pela EVA, com exceção do primeiro dia, onde a média de dor com o uso do naproxeno é levemente menor. Cicconetti et al.<sup>5</sup> relatam que a dose de 200mg de celecoxibe produz um efeito analgésico semelhante a uma dose de 650 mg de ácido acetilsalicílico e uma dose de 400 mg é ainda inferior no controle da dor comparada a uma dose de 550mg de naproxeno, para um modelo de cirurgia dentária.

## CONCLUSÃO

Como vantagem de uso, a literatura aponta o naproxeno como provável possuidor de um efeito cardioprotetor com redução do índice de infarto do

miocárdio<sup>8</sup>, embora apresente maiores reações adversas a nível gastrointestinal que os AINES seletivos da COX-2<sup>3</sup>. Ainda que o risco de infarto esteja aumentado no uso da maioria dos coxibes, este efeito não parece estar aumentado com o uso do celecoxibe<sup>8</sup>. Em nível de alterações renais, ambos, o celecoxibe e o naproxeno, são similares, demonstrando

que os efeitos sob a função renal produzido pelos coxibes são similares aos antiinflamatórios tradicionais<sup>16</sup>. Portanto, além de eficácia similar no controle da dor pós-operatória o naproxeno e o celecoxibe são drogas seguras para o uso em odontologia, considerando a posologia e o período de uso além da indicação terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Kummer CL, Coelho TCRB. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Rev Bras Anestesiologia*. 2002; 52(4): 498-512.
2. Hargreaves K, Abbott PV. Drugs for pain management in dentistry. *Aust Dent J*. 2005; 50(4 Suppl 2): S14-22.
3. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L, Sacchetti A, Sciulli MG, Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007; 82(1-4): 85-94.
4. Botting RM. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(Suppl. 5): 113-24.
5. Cicconetti A, Bartoli A, Ripari F, Ripari A. COX-2 selective inhibitors: a literature review of analgesic efficacy and safety in oral-maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 97(2):139-46.
6. Hawkey CJ. COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001; 15(5): 801-20.
7. Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(94): 519-25.
8. Dionne RA, Berthold CW. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001; 12(4):315-30.
9. Dionne RA. Additive analgesic effects of oxycodone and ibuprofen in the oral surgery model. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999; 57(6): 673-8.
10. Hersh EV, Levin LM, Cooper SA, Reynolds D, Gallegos LT, McGoldrick K et al. Conventional and extended-release etodolac for postsurgical dental pain. *Clin Ther*. 1999; 21(8): 1333-42.
11. Ladov MJ, Precheur HV, Rauch DM, Engel PS, Stern RK. An open-label evaluation of the efficacy and safety of Stadol NS with ibuprofen in the treatment of pain after removal of impacted wisdom teeth. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58(10 Suppl. 2): 15-8.
12. Chang DJ, Desjardins PJ, Chen E, Polis AB, McAvoy M, Mockoviak SH et al. 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*. 2002; 24(4): 490-503.
13. Hill M, Sindet-Pederson S, Seymour RA, Hawkesford JE 2nd, Coulthard P, Lamey PJ et al. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donor AZD3582 in postoperative dental pain: Comparison with naproxen and rofecoxib in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2006; 28(9): 1279-95.
14. Nikanne E, Kokki H, Salo J, Linna TJ. Celecoxib and ketoprofen for pain management during tonsillectomy: a placebo-controlled clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132(2): 287-94.
15. Brater DC. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 32(3 Suppl 1): 33-42.
16. Emery P, Kong SX, Ehrich EW, Watson DJ, Towheed TE. Dose-effect relationships of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Clin Ther*. 2002; 24(8): 1225-91.

Recebido em: 5/7/2007

Versão final reapresentada em: 13/8/2007

Aprovado em: 10/9/2007