



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

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO DICLOFENACO SÓDICO NO CONTROLE DA DOR,
APÓS INSTALAÇÃO DE SEPARADORES ELÁSTICOS ORTODÔNTICOS.**

MARCELO MORAES FREIRE

FORTALEZA – 2006

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

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO DICLOFENACO SÓDICO NO CONTROLE DA DOR,
APÓS INSTALAÇÃO DE SEPARADORES ELÁSTICOS ORTODÔNTICOS.**

MARCELO MORAES FREIRE

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

FORTALEZA
2006

MARCELO MORAES FREIRE

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO DICLOFENACO SÓDICO NO CONTROLE DA DOR,
APÓS INSTALAÇÃO DE SEPARADORES ELÁSTICOS ORTODÔNTICOS.**

Dissertação aprovada em __ de setembro de 2006.

BANCA EXAMINADORA

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

Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão

Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Cauby Maia Chaves Junior

Universidade Federal do Ceará

DEDICATÓRIA

“Dedico este trabalho a meus filhos Bernardo e Catarina, pilares da minha vida”

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Dirijo meus especiais agradecimentos àqueles que tornaram possível a realização deste trabalho:

À minha orientadora professora Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, pela ajuda na decisão sobre a linha de pesquisa a ser seguida em meu estudo, transmitindo-me seus conhecimentos de forma segura, dedicada e gentil;

Ao professor Dr. Manoel Odorico de Moraes pelo incentivo na decisão de realizar o mestrado em Farmacologia Clínica e pela contribuição em minha formação científica;

Ao professor Vagnaldo Fachine pela inestimável contribuição nos cálculos estatísticos desse trabalho, e sem a qual seria impossível concluí-lo;

Aos colegas dentistas pela ajuda na avaliação e coleta dos dados dos pacientes, e em especial ao colega Carlos Augusto Oliveira Santos pela inestimável contribuição no levantamento bibliográfico;

Aos colegas de Mestrado e agora amigos, pelo companheirismo e pelos momentos de alegria que passamos juntos;

Aos funcionários da UNIFAC, pela alegria e cumplicidade do convívio;

À minha esposa, Ana Edite, pelo constante apoio e compreensão no decorrer deste Mestrado, fazendo o papel de mãe e pai durante a minha ausência.

Meus especiais agradecimentos ao Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A por ter acreditado na nossa pesquisa e ter gentilmente fornecido o antiinflamatório Biofenac LP[®].

Ao Instituto Claude Bernard pelo apoio financeiro em todas as etapas deste trabalho.

À Academia Cearense de Odontologia pelo apoio fornecido.

RESUMO

RESUMO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO DICLOFENACO SÓDICO NO CONTROLE DA DOR, APÓS INSTALAÇÃO DE SEPARADORES ELÁSTICOS ORTODÔNTICOS. Marcelo Moraes Freire. Orientadora: Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2006.

Apesar da dor provocada pela instalação e ação dos separadores ortodônticos (dispositivos instalados previamente à montagem do aparelho ortodôntico fixo) ser um relato constante na clínica odontológica, não existe ainda um esquema terapêutico para a prevenção e/ou controle da mesma na prática ortodôntica atual. Este trabalho avaliou a eficácia terapêutica do Diclofenaco Sódico (Biofenac LP[®]), em dose diária única, no controle da dor em 41 pacientes, de ambos os sexos, submetidos à separação dentária por separadores ortodônticos elásticos de látex, utilizando Paracetamol (Tylenol[®]) como medicação de resgate. O critério dor foi avaliado através de duas escalas de dor, pela dor ao morder um sugador descartável, pelo consumo de Paracetamol 750mg, bem como o alívio pós-medicação. A avaliação da dor foi feita antes da instalação do separador, 2 horas após a instalação e a administração do fármaco e a cada 24 horas até 72 horas, como visita final. A primeira administração do fármaco foi feita imediatamente antes da instalação do separador. Pretendeu-se discutir também a criação de um protocolo de prevenção e tratamento da dor para ser utilizado na prática ortodôntica diária.

Palavras chaves: Separação ortodôntica, periodonto, movimento ortodôntico, dor, diclofenaco sódico, paracetamol.

ABSTRACT

ABSTRACT

EFFICACY OF DICLOFENAC SODIUM IN THE CONTROL OF PAIN AFTER THE INSTALLATION OF ELASTICS ORTHODONTICS SEPARATORS. Marcelo Moraes Freire. Advisor: Maria Elisabete Amaral de Moraes. Master's Dissertation. Post-Graduate Program in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Federal University of Ceará, 2006.

Even though the pain caused by the installation and action of the orthodontics separators (devices installed before the assemblage of the orthodontic appliance) being an all-time complaining at the orthodontic surgery, does not exist an outline therapeutic for the prevention and/or controls of it in the orthodontic practice. The aim of this study was to evaluate into 41 volunteers, of both sexes, the efficacy therapeutics of the Sodium Diclofenaco (Biofenac LP®), as a daily rate unique, at the controls of the pain into patients submitted at the dental separation by elastics orthodontics separators made of latex, by using Paracetamol (Tylenol®) as a medication for escape analgesia. Pain was determined by two types of scales, by the consumption of Paracetamol, by the presence of pain during the act of chew, as well as the alleviation post-medication appraisal from the pain. The evaluation of the pain has been made in the time of the installation of the separators, 2 hours after the installation and the administration of directors from the Biofenac LP®, and in each 24 hours until 72 hours. The first administration of the drug has been made just before the installation of the separators. Another aim of the study was to discuss the creation of a “protocol” on the prevention and treatment of the pain for being used in the orthodontic practice daily rate.

Keywords: Orthodontic Separation, periodont, orthodontic movement, pain, Sodium Diclofenac, Paracetamol.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

Figura 01: Separadores Ortodônticos de Látex instalados entre os dentes posteriores inferiores. Fonte: Bennett & McLaughlin, 1994.	2
Figura 02: Dentes bandados. Instalação dos anéis ou bandas ortodônticas após a remoção dos separadores. Fonte: Bennett & McLaughlin, 1994.	3
Figura 03: Desenho esquemático do dentes e suas estruturas, osso de suporte e ligamento periodontal. Fonte: www.doctorndtv.com/images/doctor/teethnew.jpg	4
Figura 04: Esquema demonstrando a compressão do ligamento periodontal e surgimento da Dor. A – Ligamento sadio, com tamanho adequado. B – aplicação da força comprimindo o ligamento do lado oposto ao da força e estirando o ligamento do lado de aplicação da força. C – Surgimento da Dor. Fonte: CD Rom – Movimento Ortodôntico. FUNCRAF	5
Figura 05. Cascata do ácido araquidônico. O Diclofenaco é um potente inibidor não seletivo da atividade da cicloxigenase, inibindo COX-1 e COX-2, causando redução da formação de prostaglandina, prostaciclina e tromboxano, todos mediadores da resposta inflamatória.	23
Figura 06. Estrutura molecular do Diclofenaco	24
Figura 07: Estrutura molecular do Paracetamol	30
Tabela 01: Definição das seqüências de tratamento	40
Figura 08: Escalas de Avaliação da Dor I e II	43
Tabela 02: Tabela de Tempo das Avaliações	43
Tabela 03: Itens do Exame a serem explicitamente referenciados no CRF	44
Figura 09: Comparação entre a intensidade de dor verificada nos grupos Controle e Diclofenaco nos tempos zero, 2, 24, 48 e 72 horas após a instalação de separadores ortodônticos, segundo a Escala de Dor 1. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste U de Mann-Whitney. * P < 0,05: Diclofenaco <i>versus</i> Controle (Diclofenaco < Controle), 24 horas após a instalação.	56

Figura 10: Progressão temporal da resposta dolorosa à instalação de separadores ortodônticos no grupo Controle, segundo a Escala de Dor I. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. *** $P < 0,001$: 24h > 0h; ** $P < 0,01$: 48h > 0h; * $P < 0,05$: 72h > 0h; ### $P < 0,01$: 24h > 2h. 57

Figura 11: Progressão temporal da resposta dolorosa à instalação de separadores ortodônticos no grupo Diclofenaco, segundo a Escala de Dor I. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. ** $P < 0,01$: 24h > 0h. 58

Figura 12: Comparação entre a intensidade de dor verificada nos grupos Controle e Diclofenaco nos tempos zero, 2, 24, 48 e 72 horas após a instalação de separadores ortodônticos, segundo a Escala de Dor II. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste U de Mann-Whitney. * $P < 0,05$: Diclofenaco *versus* Controle (Diclofenaco < Controle), 24 horas após a instalação. 60

Figura 13: Progressão temporal da resposta dolorosa à instalação de separadores ortodônticos no grupo Controle, segundo a Escala de Dor II. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. Estatística de Friedman = 41,56 ($P < 0,0001$). *** $P < 0,001$: 24h > 0h; ** $P < 0,01$: 24h > 2h; * $P < 0,05$: 24h > 72h; ### $P < 0,01$: 48h > 0h (Teste de Dunn). 61

Figura 14: Progressão temporal da resposta dolorosa à instalação de separadores ortodônticos no grupo Diclofenaco, segundo a Escala de Dor II. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. Estatística de Friedman = 29,97 ($P < 0,0001$). *** $P < 0,001$: 24h > 0h; * $P < 0,05$: 48h > 0h (Teste de Dunn). 62

Figura 15: Avaliação da intensidade dolorosa nos grupos Controle e Diclofenaco nos tempos 24, 48 e 72 horas após a instalação de separadores ortodônticos, de acordo com o uso da medicação de resgate (paracetamol). Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste U de Mann-Whitney. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes ao nível de significância de 5%. 64

Figura 16: Evolução temporal da quantidade da medicação de resgate usada pelos voluntários do grupo Controle. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. Estatística de Friedman = 21,17 ($P < 0,0001$). ** $P < 0,01$: 24h > 72h (Teste de Dunn). 65

Figura 17: Evolução temporal da quantidade da medicação de resgate usada pelos voluntários do grupo Diclofenaco. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes ao nível de significância de 5%. 66

Tabela 04 / Figura 18: Avaliação da dor pelo método da mordedura em um sugador de plástico, imediatamente antes da instalação dos separadores ortodônticos (T0). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa na resposta dolorosa nos grupos Controle e Diclofenaco, ao nível de significância de 5%. 67

Tabela 05 / Figura 19: Resposta dolorosa verificada 2 horas após a instalação dos separadores ortodônticos, de acordo com o método da mordedura em um sugador de plástico. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa na resposta dolorosa nos grupos Controle e Diclofenaco, ao nível de significância de 5%. 68

Tabela 06 / Figura 20: Resposta dolorosa verificada 24 horas após a instalação dos separadores ortodônticos, de acordo com o método da mordedura em um sugador de plástico. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Constatou-se diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0497$) na resposta dolorosa observada nos grupos Controle e Diclofenaco, ao 69

nível de significância de 5%.

Tabela 07 / Figura 21: Resposta dolorosa verificada 48 horas após a instalação dos separadores ortodônticos, de acordo com o método da mordedura em um sugador de plástico. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Constatou-se diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0497$) na resposta dolorosa observada nos grupos Controle e Diclofenaco, ao nível de significância de 5%. 70

Tabela 08 / Figura 22: Resposta dolorosa verificada 72 horas após a instalação dos separadores ortodônticos, de acordo com o método da mordedura em um sugador de plástico. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa na resposta dolorosa nos grupos Controle e Diclofenaco, ao nível de significância de 5%. 71

SUMÁRIO

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	2
1. A DOR NA SEPARAÇÃO / MOVIMENTO ORTODÔNTICO	6
2. MOVIMENTO DENTÁRIO INDUZIDO - INFLUÊNCIA DE DROGAS	18
3. DICLOFENACO	23
4. PARACETAMOL	30
II. JUSTIFICATIVA	34
III. OBJETIVOS	36
IV. PROTOCOLO EXPERIMENTAL	38
1. MEDICAMENTOS UTILIZADOS	38
1.1. Diclofenaco	38
1.2. Paracetamol	38
2. DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA	38
3. DESENHO DO ESTUDO	39
4. DESCRIÇÃO DO TIPO DO ESTUDO A SER CONDUZIDO	39
5. DESCRIÇÃO DAS MEDIDAS TOMADAS PARA ALEATORIZAÇÃO	40
6. DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO ODONTOLÓGICO	40
7. REGIME POSOLÓGICO	40
8. DURAÇÃO ESPERADA DA PARTICIPAÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS E DESCRIÇÃO DA SEQÜÊNCIA E DURAÇÃO DAS ETAPAS, INCLUINDO PÓS-ESTUDO	41
9. LOCAL DE REALIZAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DO PROTOCOLO	42
9.1. Procedimento Odontológico	42
9.2. Avaliação da Dor	42
10. SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS	44
11. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO VOLUNTÁRIO	44
12. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO VOLUNTÁRIO	45
13. CRITÉRIOS DE RETIRADA DO VOLUNTÁRIO	46
14. ADMINISTRAÇÃO DA MEDICAÇÃO	47
15. MEDICAÇÕES/TRATAMENTOS E CONDUTAS PERMITIDAS E NÃO PERMITIDAS ANTES E DURANTE O ESTUDO	47
15.1. Medicamentos	47
15.1.1. Medicamento de Resgate para Analgesia	47
15.2. Outras Restrições quanto a Terapias e Condutas	48

16. PROCEDIMENTOS PARA MONITORAR A ADESÃO DO VOLUNTÁRIO AO PROTOCOLO	48
16.1. Adesão à Terapia	48
16.2. Adesão a Outras Condições / Restrições	48
17. OUTRAS OBRIGAÇÕES E RESTRIÇÕES	49
18. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA	49
19. PROCEDIMENTOS PARA OBTER RELATOS, REGISTRAR E COMUNICAR EVENTOS ADVERSOS E DOENÇAS INTERCORRENTES	51
20. MÉTODOS ESTATÍSTICOS - NÚMERO DE VOLUNTÁRIOS A SEREM ESTUDADOS	51
21. ASPECTOS ÉTICOS	52
21.1. Comitê de Ética em Pesquisa	52
20.2. Condução do Estudo	52
21.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	53
V. RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
1. ESCALA DE DOR I	55
1.1. Comparação entre a intensidade de dor verificada nos grupos Diclofenaco (Grupo 1) e Controle (Grupo 2) utilizando a Escala de Dor I	55
1.2. Dados do Grupo Controle utilizando a Escala de Dor I	57
1.3. Dados do Grupo Diclofenaco utilizando a Escala de Dor I	58
2. ESCALA DE DOR II	
2.1. Comparação entre a intensidade de dor verificada nos grupos Diclofenaco (Grupo 1) e Controle (Grupo 2) utilizando a Escala de Dor II	59
2.2. Dados do Grupo Controle utilizando a Escala de Dor II	61
2.3. Dados do Grupo Diclofenaco utilizando a Escala de Dor II	62
3. CONSUMO DE TYLENOL [®]	63
3.1. Comparação entre os grupos Diclofenaco (Grupo 1) e Controle (Grupo 2)	63
3.2. Dados do Grupo 2 (Controle)	65
3.3. Dados do Grupo 1 (Grupo Diclofenaco)	66
4. DOR AO MORDER O SUGADOR DE PLÁSTICO DESCARTÁVEL	67
4.1. Momento T0 – Imediatamente antes da Instalação dos Separadores	67
4.2. Momento T1 – 2 Horas após a Instalação dos Separadores	68
4.3. Momento T2 – 24 Horas após a Instalação dos Separadores	69

4.4. Momento T3 – 48 Horas após a Instalação dos Separadores	70
4.5. Momento T4 – 72 Horas após a Instalação dos Separadores	71
VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
VII. CONCLUSÕES	75
VIII. BIBLIOGRAFIA	77
IX. ANEXOS	87
ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	87
ANEXO 2. FORMULÁRIO PARA RELATO DE CASO - CRF	93

INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

A expressão *DOR* pode ser entendida como a vivência de uma sensação incômoda, variável individualmente e interpretada segundo aspectos emotivos, psicológicos e de personalidade. Estes determinantes podem transformar um fenômeno puramente fisiológico, como é a dor, em uma experiência peculiar e individual, de forma que um mesmo estímulo doloroso pode provocar respostas diferentes em cada indivíduo e influenciar de diferentes maneiras sobre sua vida e sobre seu comportamento (OKESON, 1995). Isto faz da dor um dos sintomas físicos mais difíceis de serem mensurados, tanto na pesquisa como no dia-a-dia dos profissionais de saúde.

A separação ortodôntica é um procedimento corriqueiro, extremamente útil e necessário na fase de montagem dos aparelhos ortodônticos fixos. Uma boa separação ortodôntica é essencial e determinante para um posicionamento preciso das bandas ou anéis ortodônticos, acessórios que servem de base e alicerce para os referidos aparelhos (figuras 01 e 02).



Figura 01: Separadores Ortodônticos de Látex instalados entre os dentes posteriores inferiores. Fonte: Bennett & McLaughlin, 1994.

Porém essa separação gera sensibilidade dolorosa decorrente da pressão exercida no ligamento periodontal, sendo experimentada pela absoluta maioria dos pacientes submetidos a tratamento ortodôntico. Essa sensibilidade pode variar de leve a intensa, comprometendo em muitos casos a instalação adequada do aparelho e a colaboração do paciente durante esse procedimento; e, levar a desconforto durante atividades corriqueiras como morder ou mastigar alimentos de consistência normal e tem influência até mesmo no grau de cooperação com o tratamento e de higiene bucal durante o período de dor (WHITE, 1994).

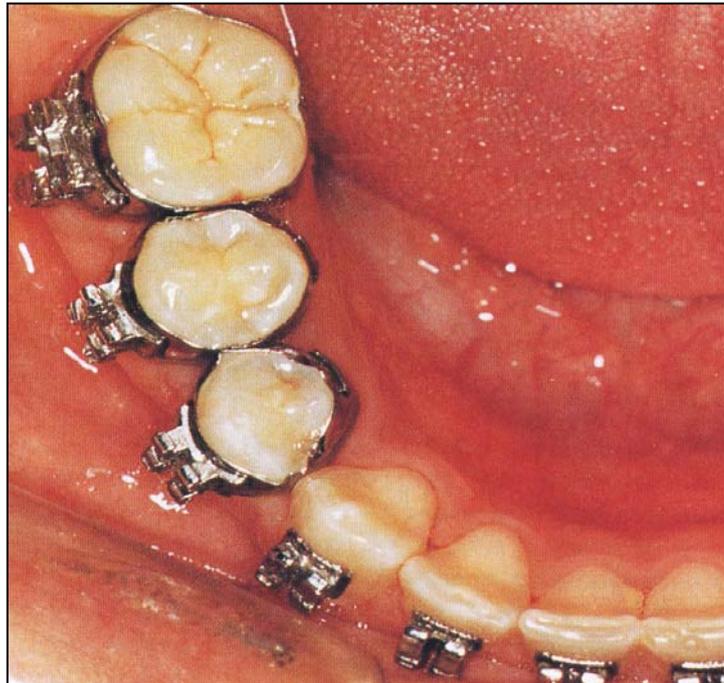


Figura 02: Dentes bandados. Instalação dos anéis ou bandas ortodônticas após a remoção dos separadores. Fonte: Bennett & McLaughlin, 1994.

O medo da dor provocada pelo aparelho ortodôntico está entre os principais fatores que levam alguns pacientes a desistirem ou não procurarem uma correção para seu problema de oclusão, sendo acompanhado do comprometimento estético que o aparelho traz e do longo tempo de um tratamento ortodôntico (OLIVER e KNAPMAN, 1985) (SIMMONS e BRANDT, 1992).

Assim, a prevenção e o controle da dor em Ortodontia são indispensáveis ao bom andamento do tratamento ortodôntico, tornando-o confortável para o paciente à medida que lhe possibilita exercer suas atividades diárias e reduzir experiências traumáticas que venham a desestimulá-lo.

O ligamento periodontal é uma articulação móvel, fibrosa, responsável pela união do dente ao seu osso de suporte (osso alveolar). Esta articulação possui em média 0,25 mm de espessura, e, além de fibras colágenas, células e substância intercelular, possui vasos sanguíneos e prolongamentos nervosos (figura 03).

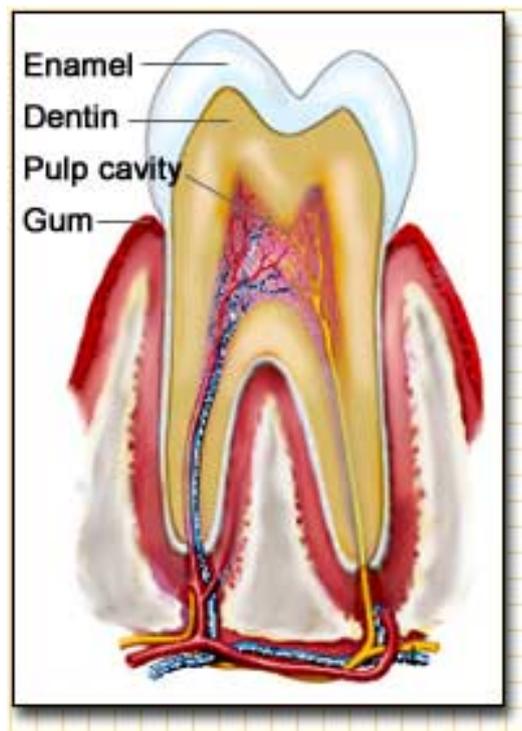


Figura 03: Desenho esquemático do dentes e suas estruturas, osso de suporte e ligamento periodontal. Fonte: www.doctorndtv.com/images/doctor/teethnew.jpg, 2006).

Com a instalação dos separadores ortodônticos, devido ao espaço reduzido no ligamento periodontal, ocorre um pressionamento do dente contra o osso alveolar, comprimindo esse ligamento, alterando os fluxos sanguíneo e linfático e iniciando um processo de inflamação com liberação de prostaglandinas no local e conseqüentemente o surgimento de dor (figura 04).

Alguns autores indicam a permanência dos separadores por um período de aproximadamente uma semana, tempo necessário para que o processo inflamatório esteja fisiologicamente debelado e a dor tenha desaparecido espontaneamente (BENNETT e McLAUGHLIN, 1994). Porém, devido à longevidade desse período, alguns dentes podem sofrer afastamento maior do que o necessário e os separadores se tornarem frouxos e caírem espontaneamente. Quando esse período é menor que sete dias, o processo inflamatório pode ainda existir e o paciente sentir dor intensa durante a montagem do aparelho fixo (WILSON, NGAN e KESS , 1989).

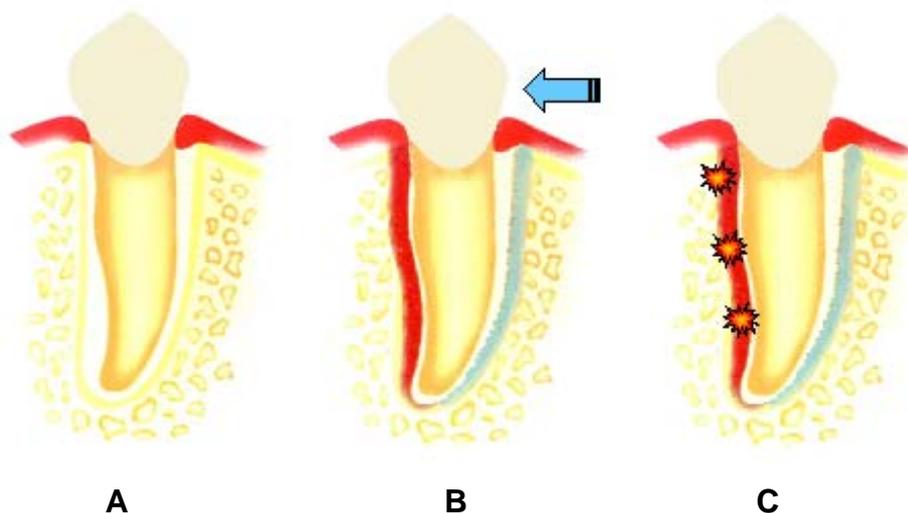


Figura 04: Desenho esquemático demonstrando a compressão do ligamento periodontal e surgimento da Dor. A – Ligamento sadio, com tamanho adequado. B – aplicação da força comprimindo o ligamento do lado oposto ao da força e estirando o ligamento do lado de aplicação da força. C – Surgimento da Dor (CD Rom – Movimento Ortodôntico. FUNCRAF).

Segundo SCHEURER, FIRESTONE e BÜRGIN (1996) em um estudo feito com 170 pacientes, após a instalação de aparelho ortodôntico fixo, 65% dos pacientes apresentaram dor 4 horas após a instalação dos mesmos, esse número aumentou para 95% após as 24 horas e em 25% a dor permaneceu após sete dias. Ou seja, mesmo que o período de uma semana recomendado para a permanência dos separadores fosse obedecido, um quarto dos pacientes ainda apresentaria dor.

Na prática ortodôntica diária o que se observa é que a separação ortodôntica necessária para o correto posicionamento das bandas ou anéis é alcançada com 2-3 dias após a instalação dos separadores, portanto, a prescrição de medicação antiinflamatória com ação analgésica seria de grande valia, diminuindo o tempo de permanência dos separadores e controlando a dor e inflamação provocada pelos mesmos.

1. A DOR NA SEPARAÇÃO / MOVIMENTO ORTODÔNTICO

FURSTMAN e BERNIK (1972), a partir de suas observações clínicas e histológicas e através de uma revisão da literatura, ressaltaram a importância do conhecimento anatômico e fisiológico do periodonto pelos ortodontistas. Segundo eles, a dor e o desconforto durante o tratamento ortodôntico são relatos constantes dos pacientes ao longo dos anos. Existe um espaço de tempo de 2 horas, aproximadamente, até que qualquer sensação de dor apareça em um paciente após o ajuste de um aparelho ortodôntico, e essa dor pode persistir por três dias. Para esses autores a compressão do ligamento periodontal pode provocar dor e isquemia local, seguida por uma inflamação aguda e edema. Para prevenir a dor e o desconforto após as consultas de ajuste, os mesmos autores, sugerem a mastigação pelo paciente, sob supervisão no consultório, de algum objeto de consistência dura, imediatamente após o ajuste do aparelho. Esse procedimento seria capaz de restaurar a normalidade dos fluxos sanguíneo e linfático no periodonto, reduzindo a intensidade da inflamação.

JONES e CHAN (1992) investigaram o desconforto provocado pela colocação de um arco ortodôntico em 32 pacientes através de escores anotados em cartões de registro do índice de desconforto. Os cartões dividiam cada dia em manhã, tarde, fim de tarde e noite e os pacientes eram solicitados a graduar o desconforto provocado pela aplicação de força dos aparelhos ortodônticos em uma escala de 0 a 3 durante os primeiros 16 dias após a consulta de ajuste (0 = sem desconforto; 1= desconforto leve; 2 = desconforto moderado, mas suportável; e 3 = desconforto severo, contínuo após a sessão, e muito dolorido à mastigação). Foram

prescritos analgésicos caso os pacientes necessitassem. As idades dos pacientes variavam entre 11,5 a 30,2 anos. Os autores concluíram que um número importante de pacientes sofreu desconforto severo por volta dos primeiros dias após a colocação do arco, com 11 deles registrando, ao menos, um episódio de desconforto severo e 12 registrando um episódio moderado. Verificou, também, que a maioria dos registros ocorreu nos primeiros oito dias, sendo que os escores mais severos foram encontrados nos primeiros três dias. Os resultados demonstraram haver uma diferença estatisticamente significativa entre a intensidade do desconforto sofrido por adolescentes com menos de 16 anos e por adultos com mais de 16 anos, tendo esse último grupo apresentado escores mais altos de desconforto. Quanto ao gênero, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas.

KVAM, BONDEVIK e GJERDET (1989) analisaram a frequência da dor em 161 pacientes ortodônticos. Destes pacientes, 95% experimentaram dor durante o tratamento, sendo que, para 84.5%, a dor durou apenas alguns dias, enquanto 11% aproximadamente, sustentaram que o tratamento era constantemente doloroso.

WILSON, NGAN e KESS (1989) conduziram um experimento clínico com a finalidade de avaliar o desconforto induzido em pacientes jovens pela colocação de separadores ou arcos ortodônticos. Selecionaram 59 pacientes que procuraram tratamento ortodôntico, com idades entre 10 e 16 anos e os dividiram em dois grupos. Um grupo experimental, com 45 pacientes, e um grupo controle com 14 pacientes. Os dois grupos receberam uma folha de dados contendo 14 escalas análogas visuais (VAS) com cada extremo ladeado por uma gravura de uma face triste ou alegre mais a descrição escrita da intensidade dolorosa. As folhas de dados foram preenchidas em intervalos de 4 horas, 24 horas e 7 dias após a colocação tanto de separadores elastoméricos como de arcos iniciais de nivelamento Response® (Ormco, Glendora, CA) de 0,016". Os resultados demonstraram que todos os pacientes do grupo experimental apresentaram escores dolorosos maiores que o grupo controle, em todos os intervalos de tempo observados, com exceção para as marcações do sétimo dia. Não houve diferenças

entre a percepção da dor entre os registros feitos após a colocação de separadores ou de arcos iniciais. A dor teve início até 4 horas após ambos os procedimentos, atingiu seu pico na marcação de 24 horas e os registros em 7 dias foram semelhantes aos do grupo controle.

SAKAMOTO e SAKAMOTO (1989) avaliaram a incidência da dor e do desconforto nos dentes causados pela instalação de um arco ortodôntico. Foram avaliados 84 pacientes de ambos os gêneros com idade variando entre 10 e 41 anos, e estando todos na fase da dentição permanente. A resposta dolorosa foi mensurada através dos seguintes escores: 0 = sem desconforto, 1 = desconforto, 2 = dor leve e 3 = dor severa. Os autores concluíram, após análise dos resultados, que 95% dos pacientes sofreram dor sendo que, destes, 26,19% sofreram dor leve e 69,05% dor severa. Não encontraram diferenças estatisticamente significantes entre a resposta dolorosa dos pacientes e suas idades, mas a dor foi maior entre as mulheres do que entre os homens de maneira estatisticamente significativa. Não houve influência do tipo de arco ortodôntico na resposta dolorosa vivida pelos pacientes. Quanto ao tempo de início do surgimento da dor, verificaram que 8,75% dos pacientes apresentaram resposta dolorosa imediatamente após a colocação do arco, 31,25% duas horas depois e 41,25% ao final do dia, enquanto que 18,75% tiveram sua dor iniciada no dia seguinte à colocação dos arcos. A resposta dolorosa severa durou em torno de 3,57 dias, a dor leve 5,74 dias e o desconforto 6,26 dias para o grupo que apresentou os mais altos índices dolorosos.

NGAN, BRATFORD e WILSON (1989) desenvolveram um estudo que avaliou a percepção do desconforto por pacientes ortodônticos. Este desconforto se inicia aproximadamente 4 horas após a colocação dos separadores dentais ou do arco inicial, atinge um pico de intensidade no período seguinte de 24 horas e tende a decrescer, até os níveis basais de antes da colocação, em 7 dias. Foram selecionados 65 pacientes, sendo 42 do gênero feminino e 23 do masculino, com idades variando entre 10,5 e 38 anos. A obtenção de dados foi feita através de um cartão de índice de desconforto contendo 14 escalas analógicas visuais (VAS) distintas e com 10 cm de comprimento, cujas extremidades mediam “sem dor” e “dor severa”. Os autores não acharam diferenças estatisticamente significativas

entre o grupo de pacientes com menos de 16 anos e o grupo com mais de 16 anos, no que diz respeito à intensidade dolorosa, mas encontraram relação entre os fatores idade e cronologia do fenômeno doloroso, com os pacientes de 16 anos ou menos experimentando mais desconforto nas primeiras 4 horas, enquanto os pacientes maiores de 16 anos experimentaram mais desconforto nos marcos de 24 horas e de 7 dias. Também concluíram que não houve diferenças estatisticamente significativas presentes nos resultados que relacionassem o desconforto com o gênero dos pacientes em seu estudo.

BROWN e MOERENHOUT (1991) em um grupo de 76 pacientes a partir de 11 anos de idade, candidatos à intervenção com aparelhos ortodônticos fixos, desenvolveram uma investigação sobre a percepção dolorosa e mudanças no bem estar de pacientes sob tratamento. Os pacientes, 40% do gênero masculino e 60% do gênero feminino, foram divididos em 3 grupos de acordo com a idade: o grupo dos pré-adolescentes (11 a 13 anos), o grupo dos adolescentes (14 a 17 anos) e o grupo dos adultos (acima dos 18 anos). Os resultados foram obtidos a partir de quatro questionários, distribuídos aos pacientes, na fase de separação dos dentes, na bandagem (2 a 7 dias) após a separação, na primeira visita de ajuste (3 a 4 semanas após a instalação dos aparelhos fixos) e na segunda visita de ajuste (3 a 4 meses após a bandagem). A obtenção dos registros da dor foi feita através do McGill Pain Questionnaire (MPQ), uma escala gradativa que mede a intensidade e qualidade da dor. Os autores concluíram que os adolescentes reportam um mais alto nível de sensibilidade dolorosa e diminuição do bem-estar em todas as fases do tratamento quando comparados com o grupo dos pré-adolescentes e dos adultos. Verificaram, também, ser necessário um período em torno de 14 dias para que a adaptação dos pacientes aos aparelhos recém instalados acontecesse.

Para SIMMONS e BRANDT (1992) a ansiedade em relação à dor é uma das maiores razões pelas quais os pacientes decidem não procurar tratamento ortodôntico. Os autores preconizam, nos procedimentos reconhecidamente capazes de provocar dor, a prescrição de analgésicos, com orientação aos pacientes para tomá-los 30 minutos antes da consulta. Como protocolo, os autores

indicam o uso do acetaminofeno para crianças abaixo de 12 anos e sugerem a utilização de antiinflamatórios não-esteróides para pacientes mais velhos.

LEW (1993) verificou, através de 203 questionários respondidos por pacientes ortodônticos adultos, que a dor transitória nos dentes esteve presente em 91% dos pacientes e que em 39% destes o desconforto nos dentes foi experimentado a cada nova troca de arcos ou aplicação de forças elásticas.

NGAN, WILSON, SHANFELD e AMINI (1994) realizaram um estudo com o objetivo de determinar o quanto os agentes antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), como a aspirina e ibuprofeno, que inibem a síntese das prostaglandinas, podem suprir o desconforto ortodôntico pela inibição da resposta inflamatória normalmente observada após o ajuste ortodôntico. Os pacientes, num total de 77, foram divididos em 3 grupos: Grupo A que recebeu uma dose de ibuprofeno, Grupo B que recebeu aspirina e Grupo C que recebeu placebo (beta-lactose). O nível de desconforto foi medido usando uma VAS (Visual Analogue Scale) de 2, 6 e 24 horas e 2,3 e 7 dias após a inserção dos separadores ou arco inicial. Uma análise dos resultados demonstrou que o grupo C (placebo) teve significativamente mais desconforto que os demais grupos em todos os intervalos de tempo mensurados. Além disso, o ibuprofeno produziu significativamente menos desconforto que a aspirina na maioria dos momentos medidos, sendo essa droga (ibuprofeno) indicada pelos autores como analgésico de preferência no tratamento do desconforto pós-ajuste ortodôntico.

SCHEURER, FIRESTONE e BÜRGIN (1996) em um estudo com 170 pacientes avaliaram a percepção da dor em resposta ao tratamento ortodôntico com aparelho fixo. Os autores verificaram que a dor iniciou-se rapidamente após a instalação do aparelho, já que 65% dos pacientes relataram sensibilidade dolorosa após as primeiras 4 horas, ocorrendo um aumento dessa porcentagem para 95% de todos os pacientes em torno de 24 horas. O método de avaliação da dor foi através da leitura de registros feitos pelos pacientes em escalas analógicas visuais (VAS). Depois do pico inicial das primeiras 24 horas, a curva de intensidade dolorosa mostrou decréscimo até o quinto dia, após o qual o maior escore de

intensidade dolorosa foi de 15 em uma escala de 0 a 100, considerado apenas como um desconforto muito suave pelos autores. Depois de sete dias, 25% dos pacientes ainda relataram desconforto, porém com baixos níveis de intensidade. Em relação ao gênero dos pacientes, os autores verificaram que as mulheres reportaram níveis de intensidade dolorosa significativamente maiores, com um maior consumo de analgésicos, que os homens. No mesmo estudo, os autores acharam que o grupo mais jovem de pacientes, entre 10 e 13 anos, reportou dor menos freqüentemente que os pacientes dos grupos de idade mais elevada e que o grupo de idade média entre 13 e 16 anos foi o que relatou sensibilidade dolorosa com mais freqüência. Quanto à intensidade da dor, os autores não encontraram diferenças entre os grupos de idades.

SERGL, KLAGER e ZENTNER (1998) realizaram um estudo em 84 pacientes ortodônticos, com idade média de $12,8 \pm 4,1$ anos, com o objetivo de avaliar a adaptação dos pacientes após a instalação de novos aparelhos e a relação existente entre o tipo de aparelho usado e a experiência de dor ou desconforto. Após a colocação dos aparelhos, os pacientes receberam um protocolo de registro da dor e do desconforto com uma escala gradativa de intensidade dolorosa variando de 1 a 4, que deveria ser preenchido durante 7 dias. Os autores encontraram que os indivíduos que tinham uma maior preocupação com relação à severidade de sua própria má-oclusão e que apresentavam atitudes positivas a se sentirem co-responsáveis por seu tratamento, perceberam menor intensidade de dor. Os pesquisadores não encontraram, em seu estudo, diferenças estatisticamente significativas entre as percepções de pacientes do gênero masculino ou do gênero feminino que dele participaram.

FIRESTONE, SCHEURER e BÜRGIN (1999) em um estudo com 50 pacientes, com idades variando entre 8,9 e 39,3 anos, sendo 28 do gênero feminino e 22 do gênero masculino, investigaram a existência de relação entre a dor sofrida por pacientes antes da terapia ortodôntica e a expectativa de possível dor decorrente do tratamento ortodôntico, e a dor de fato relatada após a instalação de arcos iniciais de nivelamento. Aqueles pacientes que anteciparam um grande efeito da dor sobre suas atividades diárias, ou aqueles que tinham histórico de dores de

cabeça freqüentes relataram níveis mais altos de dor e tiveram suas rotinas atrapalhadas como resultado da dor. Os autores afirmam que estes resultados são condizentes com o modelo médico no qual pacientes ansiosos ou com história de dor crônica relatam mais dor após procedimento cirúrgico.

BUTTKE e PROFFIT (1999) em um artigo feito a partir de uma revisão bibliográfica com o objetivo de avaliar a prevalência de más oclusões em adultos e as razões pelas quais muitos desses adultos não procuram tratamento, observaram que entre as principais razões dadas para essa falta de procura estava a falta de conhecimento de que o tratamento ortodôntico poderia ser realizado em adultos, a apreensão sobre a possibilidade de dor e desconforto e a aceitabilidade social do aparelho.

DOLL, ZENTNER, KLAGES e SERGL (2000) em um estudo com 67 pacientes com idades entre 9 e 32 anos investigaram a dimensão psicogênica do desconforto do paciente ortodôntico, a sua atitude perante o tratamento e a influência disso sobre a terapia ortodôntica. Os pacientes, antes da inserção do aparelho ortodôntico, preenchem um questionário com uma escala que avaliava a sua expectativa quanto ao tratamento. Durante uma semana após a instalação do aparelho os pacientes registravam o desconforto causado pelo mesmo, e uma nova avaliação com uma escala de aceitabilidade dos aparelhos era preenchida seis meses depois. Ao mesmo tempo o Ortodontista avaliava a cooperação do paciente para com o tratamento. Foram observados três níveis de desconforto: sensação de tensão, restrições de função e aversão ao uso do aparelho em público. Para os autores, dar informações sobre o desconforto produzido pelos aparelhos, e fornecer alternativas de minimizar ou eliminar esse desconforto são vitais para uma boa colaboração do paciente.

BERGIUS, KILIARIDIS e BERGGREN (2000) através de uma revisão bibliográfica de estudos sobre a dor e a percepção desta na Odontologia, concluíram que uma vez que o tratamento ortodôntico pode causar variados graus de desconforto, é importante para o ortodontista ter a capacidade de controlar essa situação da melhor maneira possível, evitando, reduzindo, ou aliviando essa dor.

STEEN LAW, SOUTHARD, LAW, LOUGAN e JAKOBSEN (2000) desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar a capacidade do ibuprofeno de reduzir a incidência e severidade da dor após a instalação dos separadores ortodônticos. Uma amostra de 63 pacientes com idade média de 13 anos foi dividida em três grupos: grupo 1 que tomou por via oral 400 mg de ibuprofeno uma hora antes da instalação dos separadores e que tomou um placebo oralmente imediatamente após a instalação, grupo 2 que tomou placebo uma hora antes da instalação dos separadores e tomou 400mg por via oral de ibuprofeno imediatamente após a instalação, e grupo 3 que tomou placebo nos mesmos tempos dos outros grupos (1 hora antes e imediatamente após a instalação dos separadores). O nível de desconforto dos pacientes foi medido através de uma escala visual analógica (AVS) de 10 cm, com extremos definidos por “sem dor nenhuma” a “pior dor imaginável”, em circunstâncias pré-determinadas como morder, mastigar, encaixar os dentes posteriores e encaixar os dentes anteriores. Os marcos de tempo para registro da dor foram em 2, 6 e 14 horas após a instalação e 2, 3 e 7 dias após este procedimento. A análise dos resultados demonstrou que os pacientes do grupo 1 apresentavam significativamente menos dor duas horas após a instalação dos separadores e uma tendência a menos dor nas outras avaliações para esse grupo de pacientes, dando suporte ao uso do ibuprofeno preventivamente naqueles casos em que se necessite de analgésicos para aliviar o desconforto ortodôntico.

BERNHARDT, SOUTHARD, BATTERSON, LOGAN, BAKER e JAKOBSEN (2001) avaliaram a incidência e severidade da dor ocorrida após a colocação de separadores ortodônticos e compararam a eficácia do ibuprofeno na prevenção e controle da dor de origem ortodôntica. Esta comparação foi feita através de um estudo que envolveu 41 pacientes ortodônticos, com idades entre 9 e 16 anos, que estavam prestes a colocar separadores ortodônticos. Três grupos diferentes foram criados e os pacientes distribuídos, aleatoriamente, entre eles: Grupo 1: 400 mg de ibuprofeno administradas por via oral, 1 hora antes do procedimento, e 400 mg de ibuprofeno por via oral, 6 horas após a primeira dose; Grupo 2: 400 mg de ibuprofeno administradas por via oral, 1 hora antes do procedimento, e um placebo de lactose administrado por via oral 6 horas após a

dose inicial; Grupo 3: um placebo de lactose administrado por via oral 1 hora antes do procedimento e 400 mg de ibuprofeno por via oral, 6 horas após a primeira dose. A incidência e a severidade da dor foram registradas pelos pacientes em escalas analógicas visuais (VAS) de 10.45 cm, com extremos definidos por “dor nenhuma” a “pior dor imaginável”, em circunstâncias pré-determinadas como morder, mastigar, encaixar os dentes posteriores e encaixar os dentes anteriores. Os marcos de tempo para registro da dor foram em 2, 6 e 24 horas e em 2, 3, e 7 dias após a colocação dos separadores. Os resultados, segundo os pesquisadores, demonstram que: o pico doloroso ocorreu entre a manhã seguinte à colocação dos separadores e 24 horas após a colocação. A administração de ibuprofeno uma hora antes da colocação dos separadores, isoladamente ou combinado com uma segunda dose seis horas depois da primeira, diminuiu significativamente a severidade da dor percebida duas horas após o procedimento, em comparação com a administração de placebo antes e de ibuprofeno como segunda dose. O ibuprofeno, ingerido uma hora antes da intervenção ortodôntica, diminuiu significativamente a severidade da dor, na hora de deitar no dia de colocação dos separadores quando comparado com o ibuprofeno pós-intervenção isoladamente. Houve uma tendência, começando no segundo dia, de os pacientes que tomaram o ibuprofeno antes e após o procedimento apresentarem escores de dor menores, na maioria dos intervalos de tempo, ao serem comparados com os outros dois grupos.

BERGIUS, BERGGREN e KILIARIDIS (2002) avaliaram a experiência de dor durante a instalação de separadores elásticos em um grupo de 55 pacientes, com idade variando entre 12 a 18 anos, sendo 32 do gênero feminino e 24 do masculino, que começariam tratamento ortodôntico devido a apinhamento. Foram instalados separadores elásticos entre os molares, bilateralmente, e foram feitas entrevistas diárias por telefone, ao final do dia, durante uma semana. Os pacientes também receberam formulários contendo escalas VAS nas quais deveriam ser registradas as intensidades dolorosas percebidas uma vez ao dia, no horário da entrevista diária. O uso de analgésicos foi registrado pelos pacientes. Após análise dos resultados foi possível concluir que 87% dos pacientes relataram dor na primeira noite após a colocação dos separadores; a mais alta intensidade dolorosa ocorreu no dia seguinte à colocação dos separadores. No sétimo dia, 42% dos

pacientes ainda relataram dor. Medicações para dor foram utilizadas por 27% dos pacientes durante os dois primeiros dias, não sendo mais usadas após estes dias. Os autores perceberam que os pacientes que utilizaram medicação fizeram também seus mais altos registros de dor nos dias em que a medicação foi tomada. Quanto ao gênero, as garotas fizeram registros de dor significativamente mais altos durante a fase tardia do acompanhamento (dias 3 a 7). Foram encontradas relações estatisticamente significativas entre as avaliações tardias de VAS e o nível relatado de experiências dolorosas prévias. Para os autores, a dor após a colocação de separadores ortodônticos é comum e varia substancialmente entre os indivíduos. A intensidade dessa dor é gradualmente reduzida, embora mais de 40% dos pacientes neste estudo relataram alguma dor uma semana depois do procedimento.

ERDINC e DINCER (2004) desenvolveram um estudo em um grupo de 109 pacientes, sendo 52 do gênero masculino e 57 do gênero feminino, com médias de idade de 13,6 anos para os garotos e 14,7 anos para as garotas. Os autores avaliaram a percepção da dor durante o tratamento ortodôntico sob os aspectos do tempo inicial para que ocorra a resposta dolorosa após a instalação de dois arcos iniciais de nivelamento de diferentes diâmetros (arcos NiTi de 0,014” ou 0,016”), a duração da dor, as áreas afetadas, o nível de automedicação, os efeitos da dor na vida diária, e o quanto à diferença de gêneros é importante na percepção dessa dor. Os dados foram coletados a partir do preenchimento, pelos pacientes, de questionários que englobavam questões sobre os horários de início da sensibilidade dolorosa, os locais onde esta dor era observada, se houve consumo de analgésicos e os horários deste e se a vida diária era afetada pela dor. Escalas VAS acompanhavam o questionário e deviam ser marcadas, com a intensidade percebida pelos pacientes, nos intervalos de 1, 2, 3, 4, 5, 6 horas, diariamente, durante 7 dias após a colocação dos arcos iniciais. Após a análise estatística dos dados obtidos, os autores chegaram às conclusões de que não houve discriminação de gênero na percepção da dor frente ao uso dos dois arcos; não foi encontrada correlação significativa quanto ao tempo de início da dor quanto aos diferentes arcos. Em ambos os grupos, a dor se iniciou no intervalo de 2 horas, atingiu seu pico em 24 horas, começou a decrescer no terceiro dia e foi percebida

mais intensamente nos dentes anteriores que nos posteriores, embora sem significância estatística. O consumo de analgésicos foi maior nas seis horas que se seguiram a instalação dos arcos e gradualmente decresceu nos intervalos seguintes, sendo esse consumo de analgésicos maior para o grupo do arco 0,014” do que para o do arco 0,016”, no primeiro dia, com diferença estatisticamente significativa.

Com o objetivo de avaliar dois tipos de separadores ortodônticos, focando-se nos seus efeitos de separação e na percepção de dor pelos pacientes, BONDEMARK, FREDRIKSSON e ILROS (2004) recrutaram 30 adolescentes que estavam prestes a instalarem aparelhos ortodônticos fixos. Foram colocados dois separadores tipo mola e dois do tipo elastoméricos, alternativamente no quadrante esquerdo ou no direito. Os pacientes receberam escalas VAS incluídas em questionários com respostas fixas para medirem suas percepções. Ao analisarem os dados colhidos, os autores perceberam que os separadores tipo mola foram menos dolorosos que os elastoméricos, mas sem significado estatístico. Para ambos os separadores, a dor foi pior ao segundo dia e cedeu completamente por volta do quinto dia. Por conta da dor provocada pelos separadores, quase a metade dos pacientes (14, de 30) referiu ter mudado seus hábitos alimentares e 13, dos 30, relataram o uso de analgésicos durante o período. Os autores detectaram dor de intensidade moderada e sugeriram que deve ser recomendados alimentação de consistência mais mole, e analgésicos durante a separação ortodôntica.

POLAT e KARAMAN (2005) desenvolveram um estudo, em 150 pacientes que se submeteriam a tratamento ortodôntico fixo, objetivando comparar os efeitos analgésicos das drogas antiinflamatórias não-esteróides, ibuprofeno, flurbiprofeno, acetaminofeno e naproxeno sódico no controle da dor ocorrida durante a terapia ortodôntica fixa. Os pacientes foram divididos, aleatoriamente, em seis grupos experimentais que receberam, antes e após a intervenção ortodôntica: ibuprofeno (600mg), flurbiprofeno (100mg), acetaminofeno (500mg), naproxeno sódico (550mg), aspirina (300mg) e placebo (tablete). Foram utilizados arcos ortodônticos iniciais de nivelamento de 0,014” ou 0,016”. O registro da dor foi feito pelos pacientes em escala analógica visual (VAS) de 100 mm, horizontais, nos

intervalos de 2, 6, 24 horas e de 2, 3 e 7 dias após a instalação do aparelho, nas ocasiões de mastigar, morder, encaixar os dentes posteriores e encaixar os dentes anteriores. Os autores concluíram, após análise dos resultados, que a dor ortodôntica teve início duas horas após a montagem do aparelho e seu pico se deu entre a noite do dia da colagem e 24 horas após esta, decrescendo depois do segundo dia e alcançando valor mínimo no sétimo dia. Para todos os parâmetros, exceto dor ao mastigar, os escores de dor foram estatisticamente menores nos grupos das drogas quando comparados com o grupo placebo, na marcação em 2 horas após instalação dos arcos. A administração de todos os analgésicos utilizados no estudo eliminou, com sucesso, a dor no marco de tempo de 2 horas. O naproxeno sódico e a aspirina aliviaram a dor e proporcionaram os valores mínimos de dor em todos os parâmetros avaliados e intervalos de tempo. O acetaminofeno mostrou valores de escore ligeiramente maiores, quando comparado com os grupos do naproxeno sódico e da aspirina, mas sem significância estatística.

POLAT, KARAMAN e DURMUS (2005) com o objetivo de avaliar os efeitos da administração de ibuprofeno e naproxeno sódico, previamente ao procedimento de colocação de arcos ortodônticos, dividiram 60 pacientes em três grupos experimentais de 20 pacientes cada. O grupo 1 recebeu placebo, o grupo 2 recebeu 400mg de ibuprofeno e o grupo 3 550mg de naproxeno sódico. O método de obtenção dos dados foi idêntico ao citado anteriormente, no último estudo dos autores (POLAT e KARAMAN, 2005). Para os autores, os resultados demonstraram que o naproxeno sódico, na dosagem de 550mg, ingerido uma hora antes do procedimento de colocação de arcos iniciais, diminuiu, significativamente, a severidade da dor nos intervalos de 2, 6 e, exceto para dor ao morder, 24 horas, quando comparado à administração de ibuprofeno ou de placebo nas mesmas condições. Também foi verificado que a administração de analgésico em dose única, previamente ao procedimento, foi insuficiente para aliviar a dor em seus níveis máximos, alcançados entre a noite do dia em que os arcos foram colocados e 24 horas após o procedimento. Os autores sugerem, então, a administração de, ao menos, uma dose pós-intervenção ortodôntica.

2. MOVIMENTO DENTÁRIO INDUZIDO - INFLUÊNCIA DE FÁRMACOS

STUTEVILLE (1938) foi um dos primeiros autores a relatar a histologia do movimento dentário. Para ele o benefício do tratamento ortodôntico era sempre seguido por respostas teciduais traumáticas do periodonto dos dentes.

REITAN (1964), através de pesquisas histológicas prévias, suas e de outros autores, descreveu a formação das zonas hialinizadas, por compressão do periodonto, em respostas a forças, mesmo que leves, e que essas zonas são parte da resposta tecidual periodontal à aplicação de forças, configurando-se a natureza traumática da movimentação dentária ortodôntica até mesmo quando conduzida sob critérios biológicos.

MOSTAFA, WEAKS-DYBVIG e OSDOBY (1983), após uma extensa revisão de literatura direcionada à fisiologia da movimentação dentária ortodôntica, concluíram que há duas grandes linhas de pensamento que, sem se excluírem, fragmentam o assunto: uma diz respeito ao chamado efeito piezoelétrico, onde o osso, como outras estruturas cristalinas, seria capaz de gerar potenciais elétricos sob efeito de deformação por forças externas, e que este osso seria capaz de influenciar os potenciais de membrana das células ósseas desencadeando o surgimento de substâncias mediadoras da remodelação óssea. Outra hipótese é a síntese de prostaglandinas desencadeando a reação inflamatória clássica do ligamento periodontal, dando início à reabsorção óssea sob a ação de forças. Os autores sugerem que a reação inflamatória seria o componente não específico do movimento dentário ortodôntico, enquanto o efeito piezoelétrico seria o componente específico e direcional da movimentação dentária induzida.

YAMASAKI, MIURA e SUDA (1989) em um estudo que avaliou o movimento dentário experimental provocado pela inserção de elásticos distendidos entre o primeiro e o segundo molares de ratos, concluíram, através de observações de cortes histológicos méso-distais da região dos primeiros molares, que o estresse provocado no periodonto por forças mecânicas induz à produção de prostaglandinas por células locais, o que estimula a reabsorção óssea por ação dos osteoclastos. Concluíram ainda que a administração de indometacina, um inibidor

específico da enzima prostaglandina sintetase, poderia suprimir o aparecimento de osteoclastos bem como a reabsorção óssea alveolar induzida pelo movimento dentário experimental, e que a injeção de prostaglandinas E1 e E2 na gengiva próxima ao primeiro molar poderia estimular o aparecimento de osteoclastos e, a reabsorção óssea alveolar.

SANDY e HARRIS (1984) estudaram o efeito do flurbiprofeno, um inibidor de cicloxigenase e, conseqüentemente, de prostaglandina, sobre o movimento dentário, utilizando-se de coelhos. Através da colocação de molas fechadas, ligadas aos primeiros molares inferiores e aos incisivos dos coelhos, foi obtido um movimento dentário experimental, com uma força medida de 100g. Os animais foram, então, dosados com 10mg de flurbiprofeno por Kg, ao dia, por até 14 dias. Animais controle, com as mesmas molas instaladas receberam doses do veículo isolado (solução de metilcelulose). Foram feitas mensurações radiográficas das mandíbulas dos animais após sacrifício, com calibradores, e observações histológicas de cortes obtidos da região dos primeiros molares. Os autores puderam estabelecer uma relação entre a inibição de prostaglandinas através do flurbiprofeno e a diminuição significativa do número de osteoclastos no osso adjacente ao dente que estava sendo movido experimentalmente, bem como um retardo do movimento ortodôntico. Os autores enfatizam que, em seu estudo, não houve inibição completa da movimentação dentária ortodôntica e que, por conta disso, outros mediadores da remodelação óssea que ainda não são conhecidos, provavelmente contribuem com o movimento dentário ortodôntico.

YAMASAKI, K.; SHIBATA, Y.; IMAI, S.; TANI, Y.; SHIBASAKI, Y.; FUKUHARA, T. (1984) tentaram estabelecer uma relação direta entre a administração gengival de uma prostaglandina E1 (PGE1) sintética e a taxa de movimento dentário ortodôntico em humanos. Por meio de um estudo controlado, 9 pacientes selecionados para tratamento ortodôntico com extração de pré-molares foram recrutados e o efeito da administração de prostaglandinas foi verificado em 3 fases. Fase 1: pacientes que com indicação de exodontia de primeiros pré-molares receberam um arco palatino fixo às bandas dos molares configurado para aplicar forças no sentido vestibular nos primeiros pré-molares superiores. Em um lado,

foram aplicadas injeções submucosas de PGE1 sintética e lidocaína, e do outro lado foi injetada uma solução controle de lidocaína. O movimento dentário de ambos os lados foi medido em intervalos de 15 a 35 dias. Fase 2: foi feita a avaliação da influência das injeções, na mesma posologia e controle da fase 1, na retração de caninos em casos de extração de primeiros pré-molares que não participaram da primeira fase e sem que fosse feito um nivelamento prévio dos arcos. Fase 3: foi verificada a influência das injeções (na mesma posologia) na retração de caninos após os arcos já terem sido nivelados. As medições realizadas revelaram que a taxa de movimentação ortodôntica no lado de aplicação da prostaglandina foi aproximadamente o dobro da do lado controle, nas fases 1 e 2, enquanto na fase 3 a taxa foi de 1,6 vezes maior que do lado controle. Os autores concluíram que a injeção submucosa de prostaglandina sintética, PGE1, na gengiva de pacientes foi capaz de acelerar e aumentar sobremaneira o grau de movimentação dentária ortodôntica quando comparada a um controle e que não foram observados efeitos colaterais locais. Foi registrada, apenas, uma sensação dolorosa aumentada no local de movimentação dentária que os autores classificaram como inerente ao processo.

CHUMBLEY e TUNCAY (1986), com a finalidade de caracterizar o envolvimento das prostaglandinas no movimento dentário ortodôntico, administraram indometacina, uma droga análoga à aspirina e potente inibidora da síntese de prostaglandinas, a um grupo de seis gatos, tendo outros seis gatos como controle. Os animais foram submetidos à força ortodôntica provocada por molas distendidas entre os caninos superiores e inferiores do lado direito e os terceiros pré-molares do mesmo lado. Os autores verificaram, ao fim do período de 21 dias de pesquisa, que a taxa de movimento dentário nos animais testes era de, aproximadamente, a metade da dos animais controles, sugerindo um papel de extrema importância para as prostaglandinas na reabsorção óssea associada a tratamento ortodôntico e não recomendando o uso de drogas similares à aspirina por pacientes submetidos à terapia ortodôntica, devido à possibilidade de estenderem o tempo de tratamento.

WONG, REYNOLDS e WEST (1992), em um estudo realizado em porcos da Guiné, investigaram a influência do ácido acetilsalicílico (aspirina), um antiinflamatório não-esteróide inibidor da síntese de prostaglandinas, sobre o movimento dentário induzido por forças leves advindas de molas nesses animais. A aspirina foi administrada oralmente, na concentração de 65mg/Kg por dia, dividida em três doses, e se mostrou efetiva na redução da síntese de prostaglandinas nos bronquíolos das amostras. A aspirina, no entanto, não pareceu afetar significativamente o movimento ortodôntico, neste estudo, levando os autores a concluir que as prostaglandinas podem não ser os únicos mediadores da reabsorção óssea associada ao movimento dentário induzido por forças ortodônticas leves, sob as condições de seu experimento.

KEHOE, COHEN, ZARRINNIA e COWAN (1996) realizaram um estudo para comparar o efeito de três substâncias analgésicas, acetaminofeno, ibuprofeno e misoprostol sobre a síntese de prostaglandina E2 (PGE2) e, conseqüentemente, sobre o movimento dentário ortodôntico. Os autores formaram três grupos experimentais de porcos da Guiné, cada um recebendo uma das drogas estudadas a cada 12 horas e em um grupo controle. Todos os grupos foram submetidos à força ortodôntica advinda de uma mola construída para separar os incisivos centrais das amostras. Foram tomadas medidas lineares diretas do grau de separação dos incisivos nos dias 2, 4, 6 e 10 após colocação do aparelho, e foi colhido o exsudato inflamatório do ligamento periodontal nos dias 4 e 9 da pesquisa com o objetivo de se verificarem a presença e os níveis de prostaglandina E2, por meio de radio-imunoensaio. Comparando a concentração de PGE2 nas amostras, os autores encontraram diferenças significativas entre os grupos de drogas, bem como uma diferença altamente significativa entre o grau de separação dos dentes nos diferentes grupos, principalmente após o oitavo dia de observação. Os autores concluíram que o ibuprofeno foi capaz de inibir, significativamente, a produção de PGE2 no ligamento periodontal dos porcos da Guiné, tendo sido associado a essa inibição um reduzido grau de movimento dentário ortodôntico. No grupo em que foi utilizado o acetaminofeno observou-se alguma capacidade dessa droga em reduzir a síntese periférica de prostaglandinas no ligamento periodontal, mas o grau de movimento dentário ortodôntico não se mostrou diferente, de forma significativa, ao

do grupo placebo. A avaliação do misoprostol, por sua vez, demonstrou que esta substância provocou redução insignificante das concentrações de PGE2, com significativo aumento do grau de movimentação dentária ortodôntica comparada aos outros dois grupos que utilizaram as demais drogas, fenômeno atribuído à maior reabsorção óssea mediada por PGE2 neste grupo. Os autores sugerem, então, a recomendação de analgésicos que exibam mínimos efeitos na biossíntese de prostaglandinas, como o acetaminofeno, para que não se diminua a velocidade do movimento dentário ortodôntico.

ROCHE, CISNEROS e ACS (1997) estudaram o efeito do *acetaminofeno* sobre o movimento dentário utilizando-se coelhos brancos da Nova Zelândia. Os animais experimentais foram pareados a animais controle com o mesmo sexo e peso. Sob anestesia, foram colocadas molas entre o primeiro molar inferior e o incisivo, resultando na aproximação destes dentes. Sob condições de isolamento, sete dos coelhos receberam diariamente 1000mgs de acetaminofeno. Sete animais controle receberam água. Os animais foram sacrificados após 21 dias. Os resultados demonstraram um movimento dental considerável tanto no grupo experimental quanto no grupo controle sem nenhuma diferença significativa entre eles. Para os autores, o acetaminofeno não apresenta efeito sobre a taxa do movimento dentário em coelhos que se submetem ao tratamento ortodôntico.

3. DICLOFENACO

O diclofenaco é um fármaco da família dos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da atividade da cicloxigenase, resultando na redução da síntese de prostaglandinas (TANG, 2003).

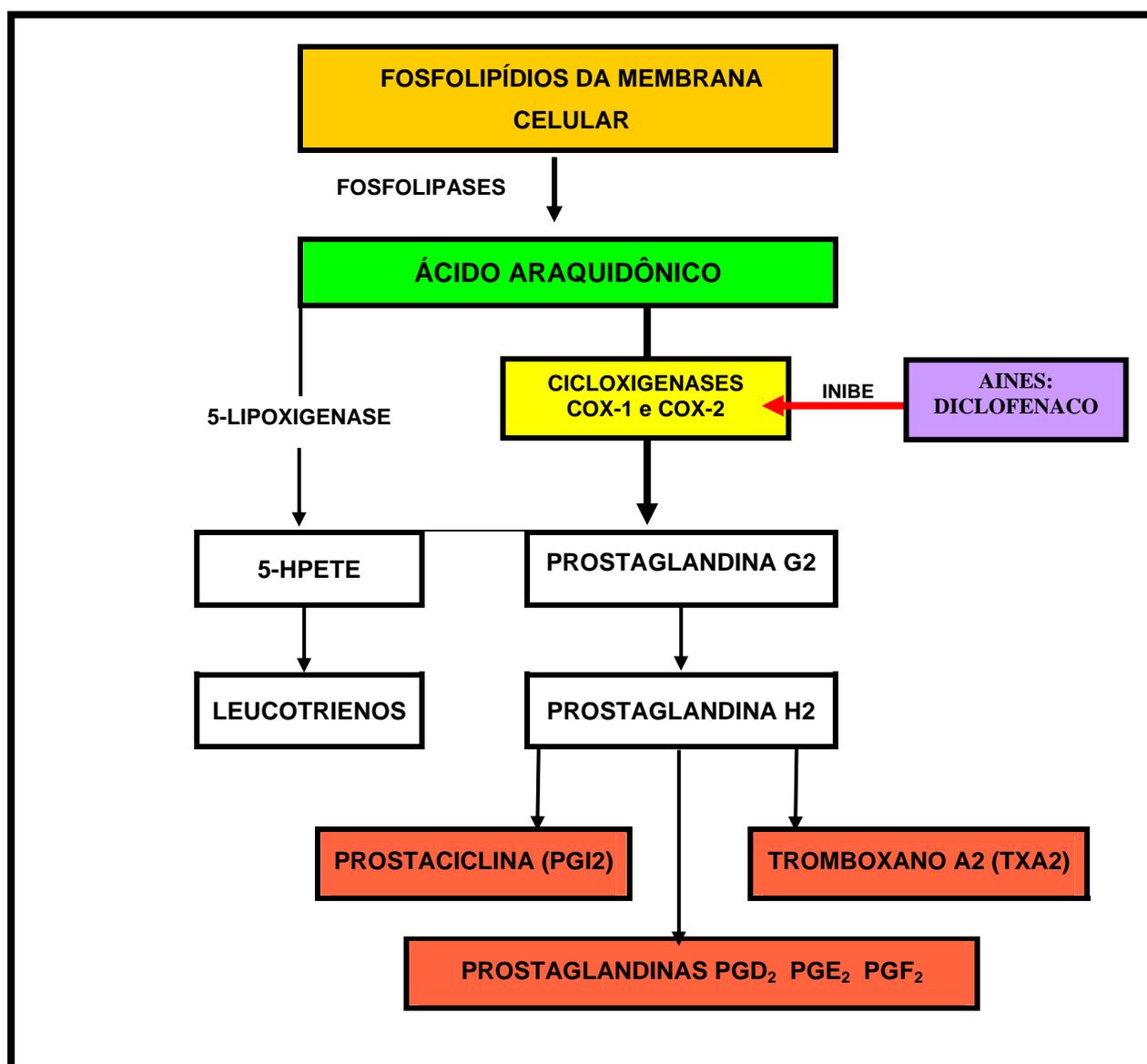


Figura 05. Cascata do ácido araquidônico. O Diclofenaco é um potente inibidor não seletivo da atividade da cicloxigenase, inibindo COX-1 e COX-2, causando redução da formação de prostaglandina, prostaciclina e tromboxano, todos mediadores da resposta inflamatória.

Os AINEs (antiinflamatórios não esteroidais) são divididos em dois grupos, baseadas na sua ação na cascata do ácido araquidônico: inibidores da cicloxigenase 1 e cicloxigenase 2 (COX-1 e COX-2). O diclofenaco faz parte do grupo de antiinflamatórios não esteroidais não seletivos, devendo ser diferenciado dos AINES que inibem seletivamente a ciclooxigenase 2 (COX-2), como é o caso do rofecoxibe, celecoxibe e valdecoxibe (ANDRADE, 2006).

O diclofenaco é um antiinflamatório não-esteroidal e, portanto, tem sua ação baseada na inibição da enzima cicloxigenase, resultando na redução da síntese de prostaglandinas, que são mediadores biológicos envolvidos em diversas funções fisiológicas, bem como em condições patológicas. Ao contrário do Paracetamol, tem um potente efeito antiinflamatório somado ao efeito analgésico (TANG, 2003).

Por suas propriedades antiinflamatórias e analgésicas, diclofenaco atua rapidamente aliviando a dor, o edema e a inflamação decorrentes de traumatismos e cirurgias. Exerce prolongado e pronunciado efeito analgésico nos estados dolorosos moderados e agudos de origem não reumática (ANDRADE, 2006). Esse medicamento é particularmente adequado para pacientes cujo quadro clínico necessite de doses diárias de 100 mg. A possibilidade de prescrever o medicamento em dose única diária simplifica consideravelmente o tratamento a curto e a longo prazo e ajuda a evitar a possibilidade de erros na dosagem.

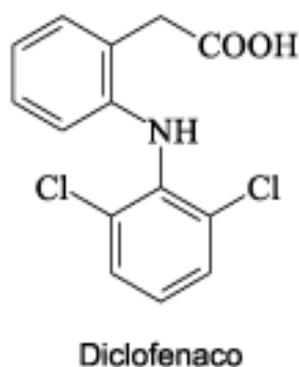


Figura 06. Estrutura molecular do diclofenaco

O diclofenaco é bem absorvido pelo trato gastrointestinal após administração oral. Alimentos não têm influência clinicamente relevante na absorção e disponibilidade sistêmica de diclofenaco sódico. Quando as cápsulas de liberação programada são ingeridas durante ou após as refeições, a absorção é mais lenta do que quando são ingeridas com o estômago vazio (HINZ, 2005).

A concentração plasmática demonstra uma proporção linear com a dose administrada. Após a administração por via oral, a curva de concentração equivale à cerca da metade da obtida com a mesma dose por via intramuscular, devido a metabolização de cerca de 50% da dose, na sua primeira passagem pelo fígado (efeito de primeira passagem hepática), a área sob a curva de concentração (AUC), após administração oral, é cerca de 50% daquela obtida por via parenteral com a mesma dose (HINZ, 2005).

A ligação de diclofenaco às proteínas plasmáticas é de 99,7%, principalmente à albumina (99,4%). O aparente volume de distribuição calculado é de 0,12 - 0,17 litro/kg). O diclofenaco penetra no líquido sinovial, no qual concentrações máximas são medidas 2 a 4 horas após os valores de pico plasmático terem sido atingidos. A meia-vida de eliminação aparente do líquido sinovial é 3 a 6 horas. Duas horas após atingir os níveis de pico plasmático, as concentrações de substância ativa já são mais altas no líquido sinovial do que no plasma e permanecem mais altas por até 12 horas (CHMIELEWSKA, 2006).

O comportamento farmacocinético permanece inalterado após repetidas administrações. Não ocorre acúmulo desde que se observem os intervalos de doses recomendados. O diclofenaco tende a penetrar no líquido sinovial e atingir concentrações eficazes persistentes, mesmo após o declínio dos níveis plasmáticos máximos (CHMIELEWSKA, 2006).

A biotransformação de diclofenaco envolve glicuronidação parcial da molécula intacta, mas principalmente hidroxilação, metoxilação simples e múltipla seguida de glicuronidação. Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina na forma de metabólitos de um destes dois processos; menos de 1% é

excretada como substância inalterada. O restante da dose é excretado através da bile, nas fezes, na forma metabolizada (TANG, 2003).

Não há diferença entre a cinética e o metabolismo de pacientes portadores de distúrbio da função hepática, tais como: pacientes com hepatite crônica e cirrose não-descompensada e de pacientes sem doença hepática (TANG, 2003).

O diclofenaco sódico é indicado no tratamento de: doenças reumáticas inflamatórias e degenerativas, tais como: artrite reumatóide, espondilite anquilosante e osteoartroses em geral; síndromes dolorosas da coluna vertebral; reumatismo extra-articular; crises agudas de gota; processos inflamatórios e dolorosos de origem não reumática como inflamações que acompanham infecções do ouvido, nariz e garganta, desde que o germe causal seja concomitantemente tratado e edemas pós-traumáticos e pós-operatórios, tais como: cirurgia dental, ortopédica ou ginecológica; cólica renal e biliar; dismenorréia primária (DRUGDEX, 2003).

O diclofenaco é contra-indicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula e em pacientes que apresentem úlcera péptica. Devido à possibilidade de reações de sensibilidade cruzada, não deverá ser administrado a pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos inibidores da atividade da prostaglandina-sintetase induzam síndrome de asma, rinite aguda ou urticária. É contra-indicado nos casos de discrasia sanguínea, trombocitopenias, insuficiência cardíaca, hepática ou renal graves (DRUGDEX, 2003).

São necessários o diagnóstico preciso e o acompanhamento cuidadoso de pacientes com sintomas indicativos de afecção gastrintestinal, história pregressa de úlcera gástrica ou intestinal, colite ulcerativa, doença de Crohn ou a constatação de distúrbios do sistema hematopoiético ou da coagulação sanguínea assim como em portadores de insuficiência das funções renal, hepática ou cardíaca. Se ocorrer eventualmente ulceração péptica ou sangramento gastrintestinal em pacientes sob

tratamento, a medicação deverá ser suspensa imediatamente. O diclofenaco pode inibir temporariamente a agregação plaquetária. Deve-se ter precaução especial em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corpóreo, sendo particularmente recomendável a utilização da menor posologia eficaz (HINZ, 2005).

Como outros agentes antiinflamatórios não esteróides, durante tratamentos prolongados com diclofenaco, devem ser realizados por medida de precaução, exames periódicos do quadro hematológico e das funções hepática e renal.

Não se deve ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento com diclofenaco. Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em pacientes abaixo de 14 anos, portanto não é recomendada a sua administração nos pacientes com esta faixa etária. Mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade sobre reprodução nos estudos conduzidos não mostrou efeitos carcinogênicos, mutagênicos ou teratogênicos.

O diclofenaco somente deve ser empregado durante a gravidez quando houver indicação formal, utilizando-se a menor dose eficaz. Pela possibilidade de ocorrer inércia uterina e/ou fechamento prematuro do canal arterial, essa orientação aplica-se particularmente, aos três últimos meses de gestação. Embora tenha sido constatado que o Diclofenaco Sódico passe para o leite materno em pequenas quantidades, após dose oral de 50 mg administrada a cada 8 horas, as lactantes sob tratamento não devem amamentar (DRUGDEX, 2003).

É contra-indicado para crianças abaixo de 14 anos, com exceção de casos de artrite juvenil crônica. Deve-se ter precaução especial em pacientes idosos debilitados ou naqueles com baixo peso corpóreo, sendo particularmente recomendável a utilização da menor posologia eficaz. Além disto, as mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos (DRUGDEX, 2003).

Quando administrado concomitantemente com preparações contendo lítio ou digoxina, o diclofenaco pode elevar a concentração plasmática destes. Alguns agentes antiinflamatórios não esteróides são responsáveis pela inibição da ação de diuréticos. O tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio pode estar associado à elevação dos níveis séricos de potássio, sendo necessário o controle periódico destes níveis. A administração concomitante de glicocorticóides e agentes antiinflamatórios não esteróides podem predispor à ocorrência de reações adversas do sistema gastrointestinal. O tratamento por via oral com dois ou mais antiinflamatórios não esteróides pode acarretar reações secundárias (DRUGDEX, 2003).

A biodisponibilidade do diclofenaco é reduzida pelo ácido acetilsalicílico e vice-versa quando ambos são administrados concomitantemente. Como precaução, recomenda-se a realização de exames laboratoriais periódicos, quando anticoagulantes forem administrados em conjunto para aferir se o efeito anticoagulante desejado está sendo mantido (HINZ, 2005).

Ensaio clínico realizado em pacientes diabéticos mostram que o diclofenaco não interage com substâncias antidiabéticas de uso oral. Cuidado deve ser tomado quando esta medicação for administrada menos de 24 horas antes ou depois do tratamento com metotrexato, pois a concentração sérica desta droga pode se elevar e sua toxicidade ser aumentada. Pode ocorrer um aumento da nefrotoxicidade da ciclosporina por efeitos dos agentes antiinflamatórios sobre as prostaglandinas renais (DRUGDEX, 2003).

Dentre as reações adversas podemos citar as relacionadas com o trato gastrointestinal epigastralgia, distúrbios gastrintestinais, tais como: náusea, vômitos, diarreia, cólicas abdominais, dispepsia, flatulência, anorexia. Casos raros: sangramentos gastrintestinais, hematêmese, melena, úlcera péptica com ou sem sangramento ou perfuração, diarreia sanguinolenta. Casos isolados: colite hemorrágica e exacerbação da colite ulcerativa ou proctocolite de crohn, estomatite aftosa, glossite, lesões esofágicas, constipação (DRUGDEX, 2003).

Podemos ainda citar as relacionadas com (DRUGDEX, 2003):

Fígado: elevação dos níveis séricos das enzimas aminotransferases, hepatite, com ou sem icterícia e casos isolados de hepatite fulminante.

Sistema Nervoso: cefaléia, tontura ou vertigem. Casos raros: sonolência. Casos isolados: distúrbios da sensibilidade, incluindo parestesia, distúrbios da memória, desorientação, distúrbios da visão (visão borrada, diplopia), deficiência auditiva, tinnitus, insônia, irritabilidade, convulsões, depressão, ansiedade, pesadelos, tremores, reações psicóticas, alterações do paladar.

Pele: Ocasionais: "rash" ou erupções cutâneas. Casos raros: urticária. Casos isolados: eritroderma (dermatite esfoliativa), perda de cabelo, reação de fotossensibilidade, púrpura (incluindo púrpura alérgica), erupção bolhosa, eczema, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermólise tóxica aguda).

Sistema Urogenital: Casos isolados: insuficiência renal aguda, anormalidades urinárias, tais como: hematúria, proteinúria, nefrite intersticial, síndrome nefrótica e necrose papilar.

Outros: Casos isolados: trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica e aplástica, agranulocitose. Casos raros: reações de hipersensibilidade, tais como: asma, reações sistêmicas anafiláticas/anafilactóides, incluindo hipotensão. Casos raros: edema. Casos isolados: impotência (a associação com a administração de Biofenac LP® é duvidosa), palpitação, dor torácica, hipertensão.

O tratamento de intoxicação aguda com agentes antiinflamatórios não esteróides consiste essencialmente em medidas sintomáticas e de suporte. Não há quadro clínico típico resultante de superdosagem de diclofenaco. As medidas terapêuticas a serem tomadas em casos de superdosagem são: lavagem gástrica e tratamento com carvão ativado, logo que possível para evitar a absorção; tratamento sintomático e de suporte devem ser implementados em caso de complicações, tais como: hipotensão, insuficiência renal, convulsões, irritação gastrointestinal e depressão respiratória; terapias como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão, não são úteis nem decorrência de seu alto índice de ligação a proteínas e metabolismo extenso (DRUGDEX, 2003).

WALKER e BURING (2001) após um estudo em animais concluíram que antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) podem impedir o processo de movimentação ortodôntica. Isso ocorre porque as prostaglandinas são os mediadores químicos participantes quando se utiliza força mecânica na Ortodontia para gerar movimento do dente. Como os AINEs são inibidores dessas prostaglandinas, um decréscimo ou inibição do movimento pode ser esperado. Para os autores o Acetaminofeno (Paracetamol) seria uma alternativa apropriada para o tratamento da dor associada à Ortodontia.

4. PARACETAMOL

O medicamento Paracetamol é apresentado em forma de comprimido contendo de 500 mg e 750 mg, e está indicado como agente analgésico e antipirético, com fraca atividade antiinflamatória e com uma meia-vida particularmente longa.

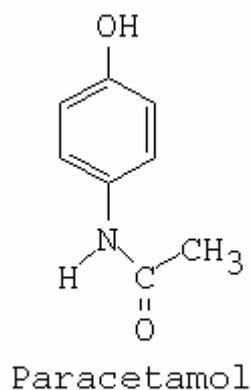


Figura 07. Estrutura molecular do paracetamol

O paracetamol tem um potente efeito analgésico adicionado ao efeito antipirético. Como os outros antiinflamatórios não esteroidais, seu mecanismo de ação se baseia na inibição da enzima ciclooxigenase, resultando na redução da síntese de prostaglandinas (MEHLISCH,2002) (figura 05) .

O Paracetamol é eficaz na redução da temperatura e no alívio da dor. Apesar de possuir propriedades antiinflamatórias, não é usado primariamente para este efeito, pois o mesmo é bastante fraco quando comparado com outros AINEs (MEHLISCH,2002).

É uma dos fármacos preferidos entre os AINEs para a redução da temperatura, é desprovido de efeitos gastrintestinais e, ao contrário da aspirina, não tem sido associado à Síndrome de Reye em crianças (SUMIDA, 2003).

O Paracetamol é rapidamente absorvido após administração oral e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 30-60 minutos. Uma proporção variável liga-se às proteínas plasmáticas. É inativado no fígado, sendo conjugado a glicuronídeo ou sulfato e, sua meia-vida plasmática em doses terapêuticas pode variar de duas a quatro horas. No entanto, em doses tóxicas, sua meia-vida pode estender-se para quatro a oito horas (SUMIDA, 2003) (HOLMER, 2004).

A eliminação do Paracetamol é feita em grande parte pela conjugação a glicuronídeo ou sulfato no fígado. Os seus metabólitos possuem pouca ou nenhuma ação antiinflamatória em estudos em animais. Aproximadamente 10% da dose oral administrada é excretada de forma inalterada em 10 dias (HOLMER, 2004).

Em doses terapêuticas, os efeitos colaterais são poucos e raros, embora ocorram, algumas vezes, reações cutâneas alérgicas. A ingestão em grandes doses em um longo período de tempo pode aumentar o risco de lesão renal e hepática. O Paracetamol em doses tóxicas (duas a três vezes a dose terapêuticas máxima) provoca náuseas e vômitos, e depois de 24-48 horas, hepatotoxicidade grave e potencialmente fatal, além da toxicidade renal (FARLEY, 2005).

O fato do paracetamol não inibir a agregação plaquetária e não provocar reações adversas no trato gastrintestinal, o torna uma ótima opção para o controle da dor e febre em pacientes com contra-indicações formais ao uso de antiinflamatórios, como o ácido acetil-salicílico (FARLEY, 2005).

Paracetamol está indicado nos seguintes casos: artrite crônica juvenil; artrite reumatóide; desordem músculo-esquelética aguda; dismenorréia primária; dor pós-cirúrgica e pós-traumática; espondilite anquilosante e osteoartrite (MEHLISCH, 2002).

A dose indicada do medicamento é de um comprimido 3 a 4 vezes ao dia, sendo bem aceita pelos pacientes. Cuidados devem ser tomados para que a dose diária não exceda 3g, em tratamentos prolongados, devido a possíveis efeitos no trato gastrointestinal e efeitos hepáticos (MEHLISCH, 2002).

Paracetamol está contra-indicado nos seguintes casos: ulceração péptica ativa; hemorragia gastrointestinal intensa; hipersensibilidade à droga; asma, rinite, angioedema ou urticária induzida por outros AINES. Como contra-indicações Relativas: gravidez e/ou amamentação e terapia com uso de anticoagulante (MEHLISCH, 2002).

JUSTIFICATIVA

II. JUSTIFICATIVA

Apesar da dor provocada pela instalação e ação dos separadores ortodônticos (dispositivos instalados previamente à montagem do aparelho ortodôntico fixo) ser um relato constante na clínica odontológica, não existe ainda um esquema terapêutico para a prevenção e/ou controle dessa dor na prática ortodôntica atual. Portanto o desenvolvimento de um protocolo de tratamento e/ou controle dessa dor, com o uso de medicamentos analgésicos e antiinflamatórios, é de extrema importância para o bem estar dos pacientes e a sua colaboração com o tratamento ortodôntico a que irão de submeter.

OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Avaliar a eficácia terapêutica do antiinflamatório diclofenaco no controle da dor em voluntários submetidos à separação dentária com separadores elásticos de látex, utilizando paracetamol como medicação de resgate.

Propor um protocolo de tratamento ou prevenção da dor para ser utilizado na prática ortodôntica.

PROTOCOLLO EXPERIMENTAL

IV. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

1. MEDICAMENTOS UTILIZADOS

1.1 DICLOFENACO

O antiinflamatório não esteroideal (AINE) utilizado nesta pesquisa foi o Biofenac LP® (diclofenaco sódico – Laboratórios Aché) na apresentação de cápsulas de 100 mg.

1.2 PARACETAMOL

Foi permitido o uso de paracetamol/acetaminofeno, até 3 g por dia, como medicação resgate que seria utilizada apenas se o antiinflamatório em estudo, na dose preconizada, não promovesse analgesia suficiente. No grupo controle o paracetamol foi utilizado como medicação analgésica.

O paracetamol utilizado nesta pesquisa foi o Tylenol® (Janssen-Cilag) na apresentação de comprimidos revestidos de 750 mg.

2. DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A população a ser estudada foi constituída de uma amostra de 41 voluntários de ambos os gêneros, com idade variando de 14 a 25 anos, onde o tratamento ortodôntico estava indicado, seguindo os critérios de inclusão exigidos da pesquisa. Não houve restrições quanto ao grupo étnico. Os voluntários foram recrutados entre aqueles que se apresentem a Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC e/ou em Clínicas Particulares de Ortodontia.

3. DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi delineado de forma a permitir que se obtivesse uma avaliação clínica da eficácia no controle da dor com o uso do Biofenac LP[®] (Diclofenaco Sódico), tendo o Tylenol[®] como medicação de resgate.

4. DESCRIÇÃO DO TIPO DO ESTUDO A SER CONDUZIDO

Estudo aberto, aleatório, paralelo, com 2 tratamentos, nos quais os voluntários de um dos tratamentos (n = 22) receberam 1 comprimido de 100mg de Biofenac LP[®], tendo o Paracetamol como medicação resgate (para ambos os grupos de tratamento), havendo, por conseguinte, dois braços de tratamento:

Tratamento 1: Os voluntários (n = 22) receberam, imediatamente antes do procedimento clínico de instalação dos separadores, 1 comprimido de 100mg de Biofenac LP[®] (Diclofenaco Sódico), mantendo dose única diária por via oral durante 3 dias. Os voluntários poderiam fazer uso do Tylenol[®] como medicação resgate. Após esse período foram removidos os separadores.

Tratamento 2 (Controle): Os voluntários (n = 19) foram submetidos ao mesmo procedimento de separação ortodôntica que os do grupo 1 com duração de tempo igual, mas não fizeram uso de Biofenac LP[®]. Nessa fase, em caso de dor, poderiam utilizar o Paracetamol como medicação de resgate. Após três dias os separadores foram removidos.

Os voluntários foram designados a uma das seguintes seqüências de tratamento:

Tabela 1: Definição das seqüências de tratamento

Tratamento	Medicamento	Medicação de Resgate
1	Biofenac LP®	Paracetamol
2	-----	Paracetamol

5. DESCRIÇÃO DAS MEDIDAS TOMADAS PARA ALEATORIZAÇÃO

A aleatorização foi realizada após identificação dos indivíduos aptos para a pesquisa, sendo os pacientes alocados no Tratamento 1 ou Tratamento 2 por ordem de entrada no estudo e no momento em que chegavam ao local onde seria feita a instalação dos separadores. Conseqüentemente o primeiro paciente foi alocado no Tratamento 1, o segundo no Tratamento 2, o terceiro no Tratamento 1 e assim por diante. Em uma ficha foram registrados o nome e o Tratamento correspondente a cada voluntário.

6. DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO ODONTOLÓGICO

Os voluntários, que atendessem os critérios do estudo, foram submetidos ao procedimento de separação ortodôntica por meio da instalação de separadores elásticos de látex da marca Morelli na face mesial e distal do primeiro molar inferior de ambos os lados da mandíbula. Todos os profissionais que realizaram a instalação dos separadores e as entrevistas dos voluntários foram orientados e calibrados pelo responsável pelo estudo.

7. REGIME POSOLÓGICO

Os voluntários do Tratamento 1 receberam em cada uma das administrações 1 cápsula de 100mg de Biofenac LP®, por via oral, durante 3 dias consecutivos.

Os voluntários dos dois grupos receberam comprimidos de Tylenol® 750 mg para serem ingeridos caso a sensação dolorosa fosse incômoda (medicação de resgate), seguindo um critério individual e pessoal para a posologia, não ultrapassando a quantidade de 4 comprimidos ao dia (3 g), respeitando um intervalo mínimo de 4 horas entre as tomadas.

8. DURAÇÃO ESPERADA DA PARTICIPAÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS E DESCRIÇÃO DA SEQÜÊNCIA E DURAÇÃO DAS ETAPAS, INCLUINDO PÓS-ESTUDO

Os voluntários participaram inicialmente de um processo de seleção, para o qual deveriam ter um esclarecimento inicial sobre as condições nas quais seria desenvolvida a pesquisa clínica. Nesta etapa foi realizada uma avaliação odontológica, para a verificação da oclusão.

Após a análise clínica, o investigador informava ao voluntário se o mesmo poderia participar do estudo e dava as orientações pertinentes em caso contrário. Nesta ocasião os voluntários foram também informados sobre as restrições ao uso de medicamentos e demais quesitos (diretrizes e restrições) constantes no Protocolo do Estudo.

Antes da admissão no estudo, os voluntários foram avaliados das condições emocionais para participar da investigação. Após isso, os voluntários foram esclarecidos de todas as dúvidas restantes, e caso concordassem, assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação no estudo. Previamente à assinatura do Termo de Consentimento, o paciente era informado do seu direito de deixar o estudo se desejar ou considerar conveniente.

Depois da seleção e observado um período de pelo menos uma semana sem fazer uso de qualquer medicação, os voluntários que haviam sido considerados qualificados para participar do estudo, foram agendados para realização do procedimento odontológico (instalação dos separadores). Foi

solicitado ao voluntário que se apresentasse em local e hora previamente determinados para o procedimento. Imediatamente antes do procedimento ortodôntico (instalação dos separadores) os voluntários de ambos os grupos eram avaliados (T0) sobre a presença de dor pelo pesquisador responsável pelo procedimento, e, os voluntários do grupo 1 receberam a medicação Biofenac LP® (primeira dose).

Após 02 horas do procedimento ortodôntico os voluntários de ambos os grupos foram contatados e avaliados quanto ao sintoma de dor, utilizando as escalas de dor I e II (Figura 03), dor ao morder um sugador odontológico descartável entregue no ato de instalação dos separadores, e consumo de analgésico (Tylenol®). Os voluntários foram informados sobre os horários dos novos contatos para avaliação, que seriam realizados 24 horas, 48 horas e 72 horas após a instalação dos separadores. Após esse período os separadores foram removidos.

9. LOCAL DE REALIZAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DO PROTOCOLO

9.1. Procedimento Odontológico

Os voluntários foram avaliados e submetidos ao procedimento ortodôntico de separação dos dentes nas instalações da Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC e/ou em Clínicas Particulares de Ortodontia.

9.2. Avaliação da Dor

A intensidade dolorosa foi avaliada por duas escalas de dor (figura 05), pela dor ao morder o sugador odontológico de plástico e pela quantidade de Paracetamol consumido pelo paciente.

ESCALA DE DOR I			
Nenhuma (0)	Leve (1)	Moderada (2)	Severa (3)

ESCALA ANALÓGICA DE DOR II										
Nenhuma Dor						Máxima Dor Tolerável				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Figura 08: Escalas de Avaliação da Dor I (subjéitiva) e Dor II (com características de uma escala EVA)

A Escala de Dor II tem as mesmas características que uma escala visual analógica com extremos em zero e dez (ausência de dor e máximo de dor tolerável, respectivamente). As avaliações foram feitas logo antes da instalação dos separadores, 2 horas, 24 horas, 48 horas e 72 horas após a instalação, conforme tabela de tempo a seguir: As avaliações, com exceção do T0, foram feitas através de contato telefônico.

Tabela 2 - Tabela de Tempo das Avaliações

Tempo	Tempo em Horas
T0	Momento de instalação dos separadores
T1	2 horas após instalação
T2	24 horas após instalação
T3	48 horas após instalação
T4	72 horas após instalação

10. SELEÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS

Uma amostra de pelos menos 40 voluntários foi selecionada diretamente da população da região. Os voluntários foram aceitos no estudo somente após serem considerados aptos, a juízo dos pesquisadores autorizados neste protocolo, com base na história e exame odontológico, que antecederam a admissão no estudo.

Antes da admissão no estudo, os voluntários deveriam submeter-se a uma avaliação, a qual deveria ser explicitamente documentada no Formulário de Relato do Caso (CRFs), englobando a revisão dos itens da Tabela 3.

Tabela 3: Itens do Exame a serem explicitamente referenciados no CRF

Categoria	Exames
<u>História Médica</u>	Alergias; estabilidade emocional, história familiar e cirúrgica. História de doenças hemorrágicas e de úlcera péptica em atividade.
<u>Exame Odontológico</u>	Dentição permanente completa de 2° molar a 2° molar no arco inferior (com ou sem presença dos 3° molares) sem presença de diastemas (espaços entre os dentes, verificados através da resistência à passagem do fio dental).

11. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DO VOLUNTÁRIO

Os seguintes critérios deveriam ser satisfeitos para que o voluntário fosse admitido no estudo:

1. Voluntário de ambos os sexos com dentição permanente completa de 2° molar a 2° molar no arco inferior (com ou sem a presença dos 3° molares) sem presença de diastemas (espaços entre os dentes), cáries ou problema periodontal nessa arcada.

2. Foi examinado e considerado indicado para submeter-se à instalação dos separadores ortodônticos.

3. 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.

12. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO VOLUNTÁRIO

Qualquer um dos seguintes critérios excluiria o voluntário do estudo:

1. Voluntário tem hipersensibilidade conhecida aos fármacos utilizados neste protocolo ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas graves.

2. História de úlcera péptica em atividade ou presença de doença hemorrágica.

3. Ausência de algum dente permanente no arco inferior, seja por exodontia ou agenesia, com exceção dos 3° molares.

4. Presença de diastemas entre os dentes do arco inferior.

5. Falta de resistência à passagem do fio dental entre os dentes.

6. Voluntário em fase de dentição mista.

7. Fez uso de medicação regular 01 semana antes do início do estudo, que o investigador julgue clinicamente significativa para não participação no estudo.

8. Foi hospitalizado por qualquer motivo nas seis semanas antecedentes ao início do estudo.

9. Mulheres grávidas.

10. Tem qualquer condição que o investigador julga relevante para a não participação do estudo.

13. CRITÉRIOS DE RETIRADA DO VOLUNTÁRIO

Solicitação por parte do voluntário para se retirar do estudo a qualquer momento:

1. Voluntário não deseja continuar no estudo por razões pessoais (ou mesmo sem razão);
2. Voluntário não deseja continuar no estudo devido aos eventos adversos da droga do estudo (efeitos não desejáveis possivelmente relacionados à droga em estudo);
3. Voluntário não deseja continuar por razões outras que não efeitos adversos, por exemplo, indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo.

O investigador pode retirar o voluntário do estudo por uma das seguintes razões:

1. Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ao procedimento odontológico ou em ocasião subsequente;
2. Não aderência às exigências do protocolo;
3. Eventos adversos e/ou sintomas ou sinais de possível toxicidade;
4. Doença intercorrente requerendo medicação, a critério do médico responsável;
5. Qualquer outra condição que, a juízo do investigador, seja do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

Todos os detalhes e razões da retirada do voluntário do estudo deveriam ser anotados na parte do CRF destinada para este fim (Seção de Retirada do Estudo).

14. ADMINISTRAÇÃO DA MEDICAÇÃO

A primeira administração do Biofenac LP[®] foi realizada imediatamente antes do procedimento ortodôntico e as administrações subseqüentes foram realizadas pelo próprio voluntário seguindo a posologia recomendada.

15. MEDICAÇÕES/TRATAMENTOS E CONDUTAS PERMITIDAS E NÃO PERMITIDAS ANTES E DURANTE O ESTUDO

15.1. Medicamentos

Todos os voluntários do estudo foram informados que qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não poderiam ser tomados de forma regular por no mínimo uma semana antes do início do estudo, salvo quando permitido pelo investigador clínico. Durante a fase de administração da medicação, também não foi permitida qualquer medicação concomitante, inclusive aquelas vendidas sem prescrição médica.

Todavia, em caso de emergência, incluindo eventos adversos, o investigador clínico poderia decidir administrar medicações as quais considerasse absolutamente necessárias para o bem estar dos voluntários. Neste caso, o uso da medicação deveria também ser registrada apropriadamente nas fichas clínicas individuais (Formulário para Relato de Caso - CRFs).

15.1.1. Medicamento de Resgate para Analgesia

Foi permitido somente o emprego do Tylenol[®] 750mg, até 3g/dia, como medicação analgésica e de resgate (medicação que poderá ser usada para o alívio do sintoma caso a medicação em estudo não seja eficaz). O número de comprimidos e o horário da administração deveriam ser registrados no formulário.

15.2. Outras Restrições quanto a Terapias e Condutas

Não foi permitido, desde 06 horas antes do procedimento odontológico o consumo dos seguintes produtos: cafeína; bebidas que contenham xantina (chá, café, cola); bebidas alcoólicas.

Além da proibição nos períodos mencionados, o consumo de bebidas alcoólicas deveria ser limitado durante todo o estudo.

16. PROCEDIMENTOS PARA MONITORAR A ADESÃO DO VOLUNTÁRIO AO PROTOCOLO

16.1. Adesão à Terapia

A medicação sob investigação teve a sua primeira administração efetuada na presença de um dos investigadores. As subseqüentes foram administradas seguindo as determinações posológicas sob a responsabilidade do voluntário.

Ao final do tratamento foi realizada a contabilidade da medicação dispensada.

16.2. Adesão a Outras Condições / Restrições

A adesão às restrições quanto ao uso de medicamentos, limitações dietéticas e demais restrições definidas no Protocolo foram investigadas inicialmente através de questionamento.

Deveria ser especificamente investigado se o voluntário:

1) Fez uso de qualquer medicamento não autorizado pelo Investigador, durante os 07 dias que precederam a intervenção ortodôntica (instalação dos separadores);

- 2) Fez uso drogas psicotrópicas ou ingeriu bebidas alcoólicas nas 12 horas que antecedem a intervenção odontológica, ou não cumpriu outras restrições;
- 3) Foi hospitalizado, por qualquer motivo.

Se o voluntário admitisse ingestão de medicamento, o Investigador Principal decidiria se seria permitido que o voluntário permanecesse no Estudo, dependendo do medicamento usado e da dose. A hora (ou o dia) em que o medicamento foi ingerido deveria ser anotada no CRF.

Se o voluntário admitisse o não cumprimento das demais restrições o Investigador também decidiria sobre sua permanência no Estudo, documentando o fato (e a decisão) no CRF.

17. OUTRAS OBRIGAÇÕES E RESTRIÇÕES

Os voluntários deveriam comparecer às instalações da Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da UFC ou em locais previamente agendados, para o procedimento de instalação dos separadores ortodônticos e para recebimento, administração da medicação e avaliação da dor.

Os voluntários deveriam também retornar às instalações onde foram realizados os procedimentos de separação a fim de se submeterem à avaliação final e remoção dos separadores, conforme o protocolo. A avaliação das demais visitas foi feita por contato telefônico entre o investigador e o voluntário.

Os voluntários deveriam comunicar o não cumprimento de qualquer restrição mencionada.

18. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários seriam observados durante o estudo visando à detecção de eventos adversos. Os

possíveis eventos adversos seriam acompanhados e registrados durante o período do estudo.

Um Evento Adverso é qualquer ocorrência médica não desejada em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica ao qual já tenha sido administrada alguma das terapias vinculadas à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia. Um Evento Adverso pode, portanto, ser um sinal (incluindo achados anormais de exames ou sinais vitais) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não à terapia.

Um Evento Adverso Sério é um Evento Adverso que, independente de dose:

1. Provoca a morte;
2. Ameaça a vida;
3. Requer hospitalização ou prorrogação da hospitalização;
4. Resulta em debilidade / incapacitação significativa ou persistente;
5. Resulte em uma anomalia congênita ou defeito ao nascimento.

A "ameaça a vida" refere-se a condições que efetivamente encontradas no momento da ocorrência do evento ou que requeiram, também no momento do evento, intervenção para prevenir que haja "ameaça à vida"; não se refere à possibilidade de "ameaça à vida" caso o evento fosse mais intenso.

Define-se como hospitalização a admissão em um centro hospitalar, mesmo que seja por um período inferior a 24 horas. Excluem-se as admissões: a) para tratar de uma condição preexistente que esteja documentada na história clínica e que tenham sido planejadas anteriormente ao estudo; b) devido a problemas sociais; c) contempladas no protocolo como parte dos procedimentos do estudo; d) eletivas (cirurgia estética).

Os eventos adversos deveriam ser documentados e notificados de acordo com os critérios e definições constantes no CRF.

19. PROCEDIMENTOS PARA OBTER RELATOS, REGISTRAR E COMUNICAR EVENTOS ADVERSOS E DOENÇAS INTERCORRENTES

Os voluntários foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, bem como sobre a necessidade de comunicá-los imediatamente ao investigador ou sua equipe. Quaisquer eventos adversos deveriam ser imediatamente comunicados à equipe de investigadores assim como a necessidade de uso de medicação adicional.

As perguntas realizadas para saber se o voluntário teve algum evento adverso deveriam ser limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?".

Qualquer evento adverso deveria ser registrado em detalhes na(s) folha(s) apropriada(s) para relato de evento adversos, integrante do Formulário de Relato de Caso (CRF). No caso de eventos adversos sérios, estes deveriam também ser documentados através do Formulário de Relato de Evento Adverso Sério. Os detalhes incluíam a descrição do evento utilizando terminologia médica precisa, informação sobre o momento em que começou, sua duração e as ações médicas tomadas para afastar o evento adverso, bem como informações sobre o desfecho e qualquer outro dado adicional que a juízo do investigador possa ser relevante.

20. MÉTODOS ESTATÍSTICOS - NÚMERO DE VOLUNTÁRIOS A SEREM ESTUDADOS

As variáveis qualitativas ordinais, como a resposta dolorosa avaliada pela Escala de Dor I e Escala de Dor II, foram sumarizadas pela mediana e intervalo interquartil (percentil 25; percentil 75). Comparações entre os grupos Controle e Diclofenaco foram feitas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Utilizou-se o teste de Friedman para verificar diferenças entre os tempos num mesmo grupo e o teste de Dunn para comparações múltiplas entre os diversos tempos.

A quantidade da medicação de resgate (paracetamol), por se tratar de uma variável quantitativa discreta, foi inicialmente analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, para verificar se obedecia a uma distribuição normal. Como a normalidade não foi constatada, tal variável foi processada por testes não paramétricos, conforme descrito no parágrafo anterior.

A resposta dolorosa avaliada pelo método da mordedura do sugador, como se trata de uma variável qualitativa nominal, foi analisada pelo teste exato de Fisher.

Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância).

Os dados foram analisados pelo *software* estatístico GraphPad Prism 4.00 (GraphPad Software, San Diego California USA).

21. ASPECTOS ÉTICOS

21.1. Comitê de Ética em Pesquisa

O projeto de pesquisa, com o protocolo experimental e o Termo de Consentimento, foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo CONEP - Conselho Nacional de Saúde/MS.

21.2. Condução do Estudo

O Estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e as revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), Somerset Oeste (1996) e Edimburgo (2000), assim como as regulamentações locais (Resoluções 196/96 do CNS-MS).

21.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Os voluntários receberam uma explanação da natureza e dos objetivos do estudo. Foi enfatizado que o estudo tem a finalidade de pesquisa, e que o voluntário não poderia esperar que houvesse qualquer efeito terapêutico. O voluntário tinha a liberdade para se retirar a qualquer momento do estudo sem ser obrigado a fornecer o motivo de fazê-lo e sem que isto causasse qualquer prejuízo no seu atendimento junto a Unidade de Farmacologia Clínica da UFC ou local onde seu tratamento odontológico seria realizado.

Uma vez aprovada a participação do voluntário no estudo, foi solicitado a cada voluntário que, caso concordasse em participar do estudo, assinasse o Termo de Consentimento, antes da admissão no tratamento.

Não foi previsto ressarcimento de voluntário na participação da pesquisa. Entretanto, a medicação foi fornecida gratuitamente aos voluntários.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. ESCALA DE DOR I

1.1 Comparação entre a intensidade de dor verificada nos grupos Diclofenaco (Grupo 1) e Controle (Grupo 2) utilizando a Escala de Dor I

A dor verificada pelos pacientes do grupo 1 (Diclofenaco) foi significativamente menor que a do grupo 2 (controle) no T2 (24 horas após a instalação), não tendo diferença estatisticamente significante nos outros períodos. Porém, quando analisados em relação à mediana, o grupo 2 apresentava uma mediana maior que o grupo 1, tanto no T2 quanto no T3, demonstrando que um número maior de pacientes do grupo 2 apresentava sensibilidade dolorosa que os do grupo 1 durante essas avaliações. Além disso, todos os pacientes do grupo 2 apresentavam dor no período de 24 horas após a instalação dos separadores, fato que não foi observado em todos os pacientes do grupo 1. Isso nos leva a crer que o Biofenac LP[®] foi capaz de reduzir o número de pacientes com dor e o nível mediano dessa dor principalmente no período de 24 horas após a instalação dos separadores (Figura 09).

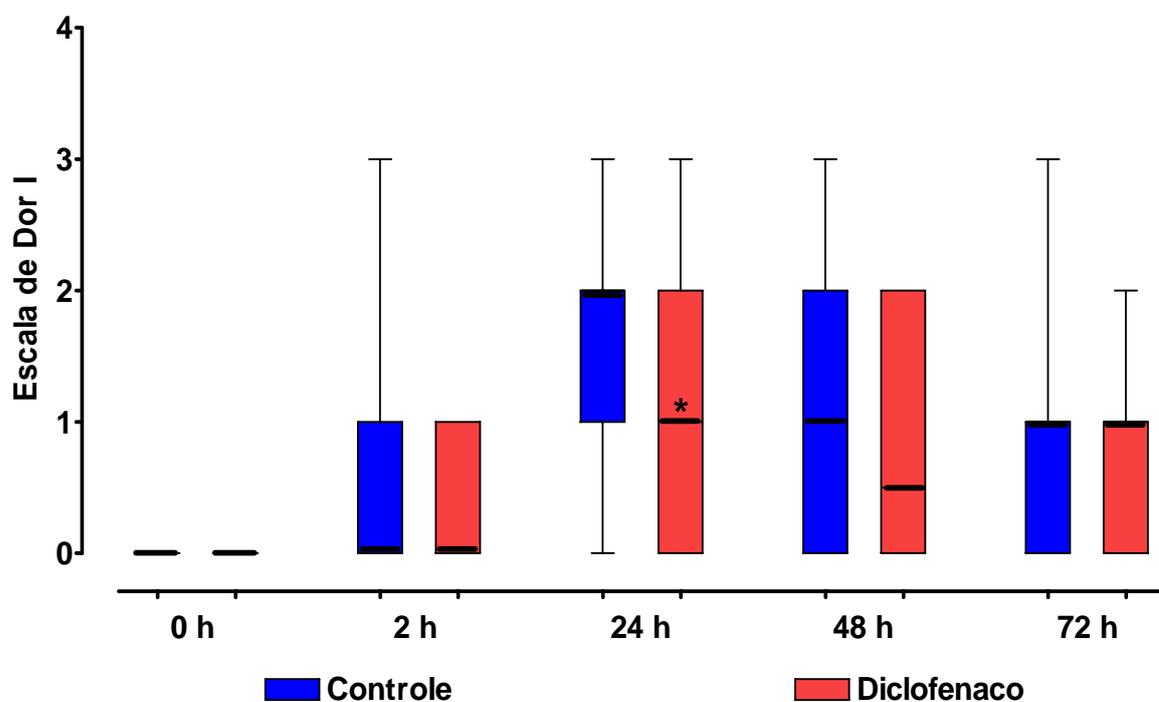


Figura 09: Comparação entre a intensidade de dor. Grupos Controle e Diclofenaco nos tempos 0, 2, 24, 48 e 72 horas após a instalação de separadores ortodônticos, segundo a Escala de Dor 1. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste U de Mann-Whitney. * $P < 0,05$: Diclofenaco *versus* Controle (Diclofenaco < Controle), 24 horas após a instalação.

1.2 Dados do Grupo Controle utilizando a Escala de Dor I

Quando avaliamos os dados do mesmo grupo, comparando os tempos de avaliação, verificamos que todos os pacientes do grupo controle relataram dor 24 horas após a instalação dos separadores (pico maior de dor segundo a mediana de cada avaliação), e que essa dor diminuía gradativamente nas avaliações seguintes, mas, estando presente mesmo após 72 horas da instalação dos separadores em alguns dos pacientes, com sua mediana ainda igual ao tempo de 48 horas. Além disso, o nível de dor percebido na avaliação de 24 horas foi estatisticamente maior quando comparado com a avaliação de 2 horas (mediana de 24 horas = 2, mediana de 2 horas = zero) (Figura 10).

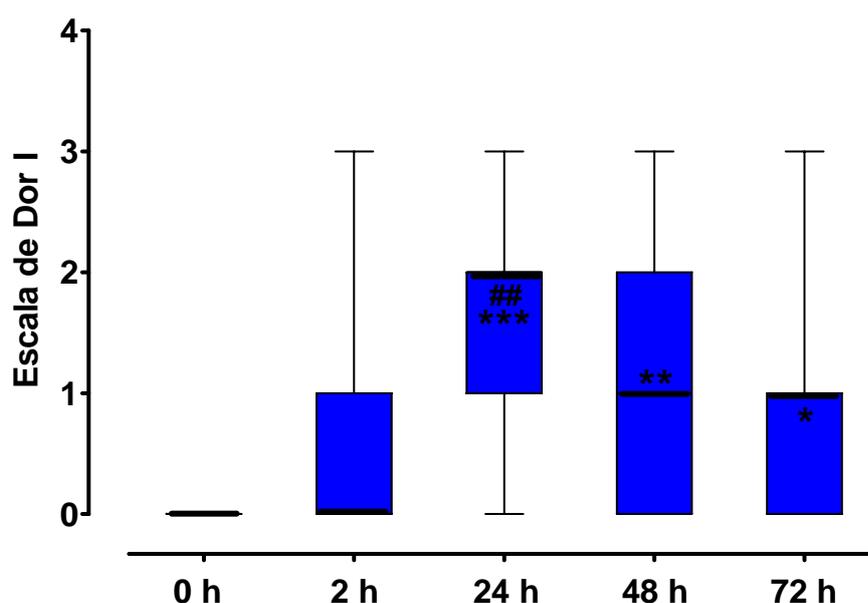


Figura 10: Progressão temporal da resposta dolorosa à instalação de separadores ortodônticos no grupo Controle, segundo a Escala de Dor I. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. *** $P < 0,001$: 24h > 0h; ** $P < 0,01$: 48h > 0h; * $P < 0,05$: 72h > 0h; ## $P < 0,01$: 24h > 2h.

1.3 Dados do Grupo Diclofenaco utilizando a Escala de Dor I

Quando avaliamos os dados do grupo Diclofenaco é possível se verificar que a dor esteve presente somente na avaliação T2 (24 horas) de maneira estatisticamente significativa. Mesmo assim, alguns pacientes relataram dor nas demais avaliações (com exceção do T0), mas sem valores estatisticamente significantes. (Figura 11).

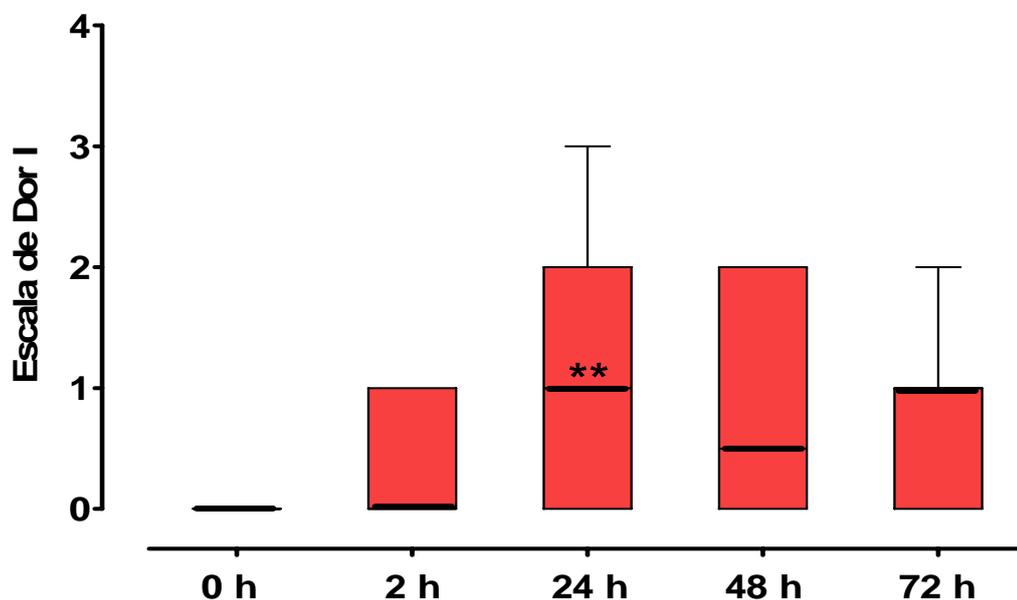


Figura 11: Progressão temporal da resposta dolorosa à instalação de separadores ortodônticos no grupo Diclofenaco, segundo a Escala de Dor I. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. ** $P < 0,01$: 24h > 0h.

2. ESCALA DE DOR II

2.1 Comparação entre a intensidade de dor verificada nos grupos Diclofenaco (Grupo 1) e Controle (Grupo 2) utilizando a Escala de Dor II

Quando comparamos a sensibilidade dolorosa percebida pelos pacientes dos Grupos 1 e 2 verificamos que o Grupo 2 (Controle) apresentou dor mais intensa que o Grupo 1 (Diclofenaco) de maneira estatisticamente significativa somente no T2 (24 horas). Mas, quando avaliamos a mediana de ambos os grupos ela foi maior (maior número de pacientes com índice de dor elevado) no grupo 2 nos tempos T2, T3 e T4. E, mesmo no tempo T1 (2 horas após a instalação) onde a mediana de ambos os grupos é praticamente zero, o interquartil de 75% no grupo 2 foi bem maior do que no grupo 1, o que nos leva a crer que nos pacientes que relatavam dor, essa dor era de intensidade maior no grupo 2 do que no grupo 1. Além disso, a mediana do grupo 2 (Controle) foi maior que a do grupo 1 em todos os tempos de avaliação, com exceção dos tempos T0 e T1, demonstrando que um número maior de pacientes relatou dor mais intensa no grupo 2 do que no grupo 1. (Figura 12)

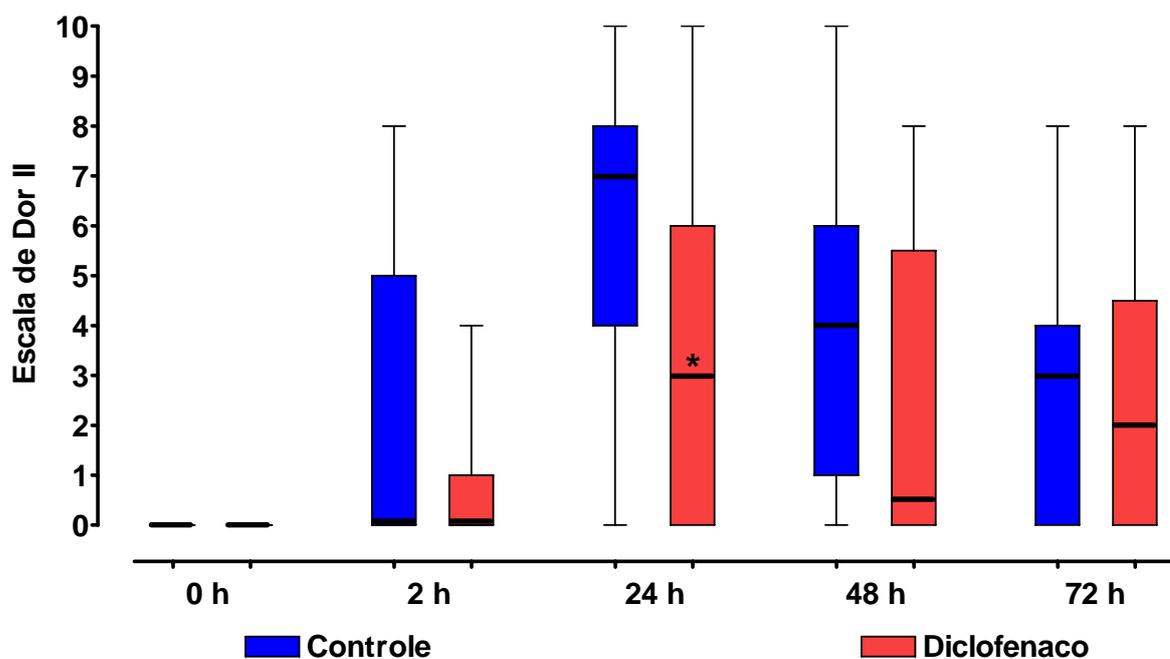


Figura 12: Comparação entre a intensidade de dor verificada nos grupos Controle e Diclofenaco nos tempos 0, 2, 24, 48 e 72 horas após a instalação de separadores ortodônticos, segundo a Escala de Dor II. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste U de Mann-Whitney. * $P < 0,05$: Diclofenaco *versus* Controle (Diclofenaco < Controle), 24 horas após a instalação.

2.2 Dados do Grupo Controle utilizando a Escala de Dor II

Quando avaliamos os dados no mesmo grupo, comparando os tempos de avaliação, utilizando a escala de Dor II, verificamos que todos os pacientes do grupo controle relataram dor 24 horas após a instalação dos separadores, e, que essa dor foi significativamente maior que a dor medida nos demais tempos de avaliação (mediana igual a 7 em uma escala que varia de zero a 10). Mesmo 48 horas após a instalação dos separadores todos os pacientes apresentavam dor, mesmo em escala menor que o tempo T2. A dor ainda estava presente mesmo após 72 horas da instalação dos separadores em alguns dos pacientes. (Figura 13).

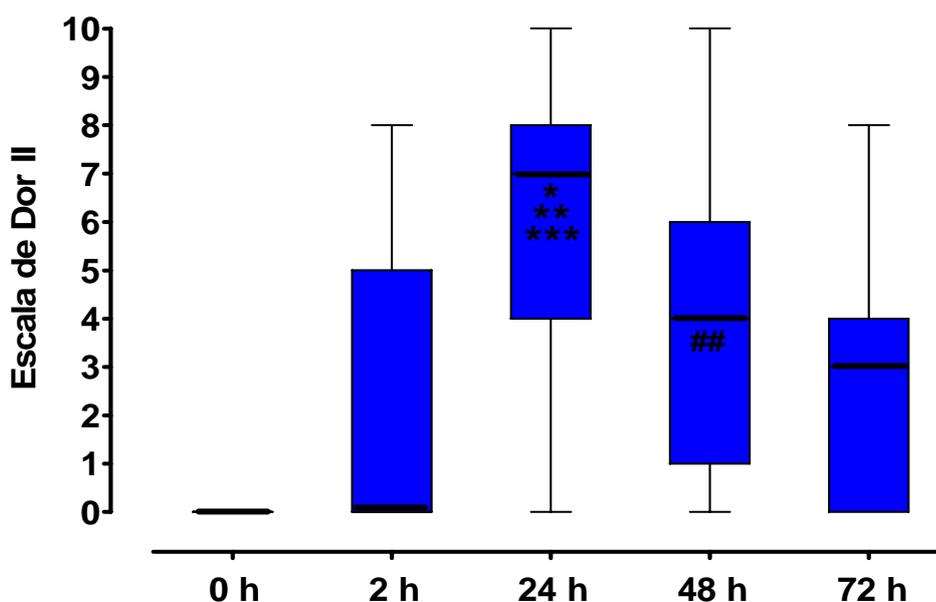


Figura 13: Progressão temporal da resposta dolorosa à instalação de separadores ortodônticos no grupo Controle, segundo a Escala de Dor II. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. Estatística de Friedman = 41,56 ($P < 0,0001$). *** $P < 0,001$: 24h > 0h; ** $P < 0,01$: 24h > 2h; * $P < 0,05$: 24h > 72h; ## $P < 0,01$: 48h > 0h (Teste de Dunn).

2.3 Dados do Grupo Diclofenaco utilizando a Escala de Dor II

Quando avaliamos os dados do grupo Diclofenaco utilizando a Escala de Dor II, assim como na Escala de Dor I, foi possível se verificar que a dor esteve presente de maneira estatisticamente significativa nas avaliações T2 (24 horas) e T3 (48 horas), apesar da mediana dessa última ser muito próxima de zero. É importante verificar que, apesar da dor nos referidos tempos ser estatisticamente significativa, alguns pacientes não referiram dor (nível zero na Escala de Dor II) nos tempos T1, T2, T3 e T4, diferente do que foi encontrado no grupo 2, onde todos os pacientes relataram dor nos tempos T2 e T3. (Figura 14).

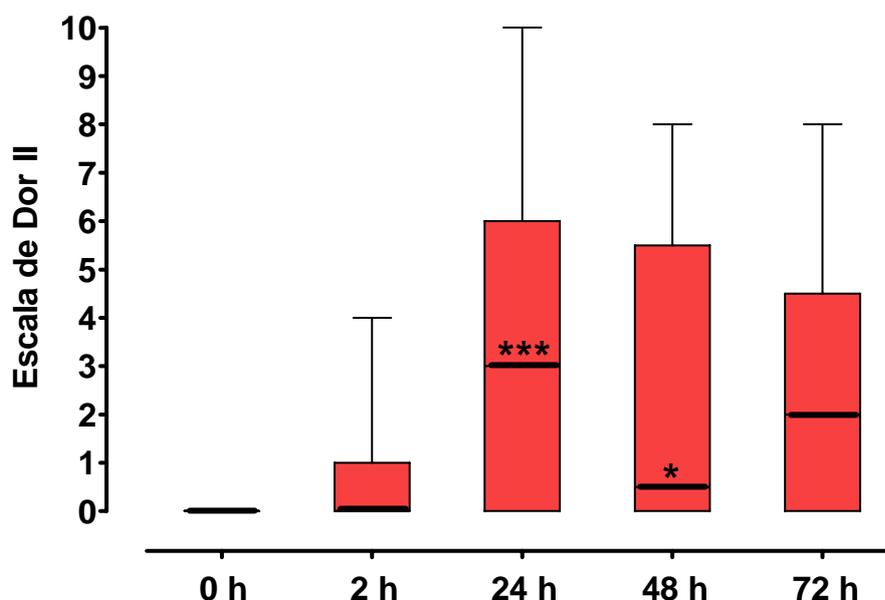


Figura 14: Progressão temporal da resposta dolorosa à instalação de separadores ortodônticos no grupo Diclofenaco, segundo a Escala de Dor II. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. Estatística de Friedman = 29,97 ($P < 0,0001$). *** $P < 0,001$: 24h > 0h; * $P < 0,05$: 48h > 0h (Teste de Dunn).

3. CONSUMO DE PARACETAMOL

3.1 Comparação entre o grupo Diclofenaco (Grupo 1) e o grupo Controle (Grupo 2)

Quando avaliamos o consumo de paracetamol (Tylenol[®]) por ambos os grupos nos tempos T2, T3 e T4 (nos tempos T0 e T1 não houve consumo de Paracetamol em nenhum dos grupos) é possível se verificar que, apesar de estatisticamente não existir diferença significativa no consumo, o grupo Controle teve maior consumo desse medicamento no tempo T2 (24 horas). Nesse tempo todos os pacientes do grupo 2 consumiram pelo menos 1 comprimido Paracetamol, enquanto que somente alguns do grupo 1 consumiram, estando a mediana desse último grupo próximo de zero, ou seja, praticamente sem consumo. No tempo 48 horas nenhum paciente do grupo 1 (Diclofenaco) consumiu Paracetamol, enquanto alguns do grupo 2 ainda relatavam necessidade de consumo do Paracetamol para o controle da dor (Figura 15).

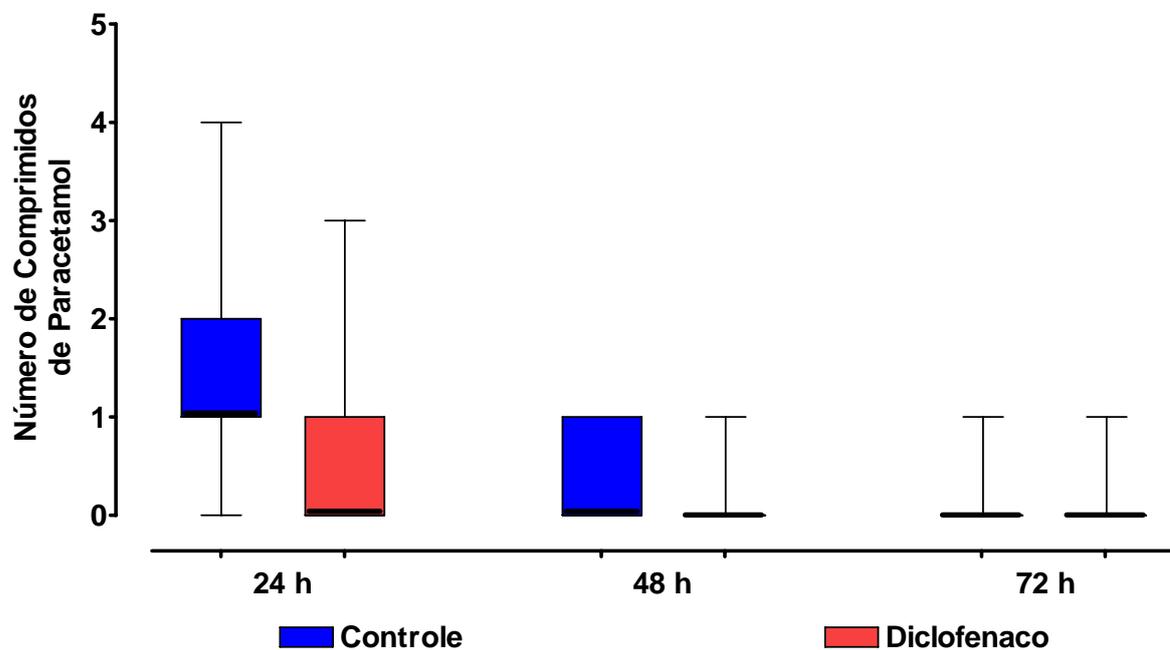


Figura 15: Avaliação da intensidade dolorosa nos grupos Controle e Diclofenaco nos tempos 24, 48 e 72 horas após a instalação de separadores ortodônticos, de acordo com o uso da medicação de resgate (Paracetamol). Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste U de Mann-Whitney. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes ao nível de significância de 5%.

3.2 Dados do Grupo 2 (Controle)

Quando analisamos os dados do grupo Controle, comparando os tempos de avaliação, em relação ao consumo de Paracetamol como medicação de resgate, é possível se verificar que todos os pacientes consumiram entre um e dois comprimidos de Paracetamol nas primeiras 24 horas após a instalação dos separadores (consumo maior estatisticamente significativo quando comparado com os demais tempos), e, mesmo que não seja estatisticamente significativa na medição de 48 horas, alguns pacientes ainda necessitaram utilizar o Paracetamol para o controle da dor (Figura 16).

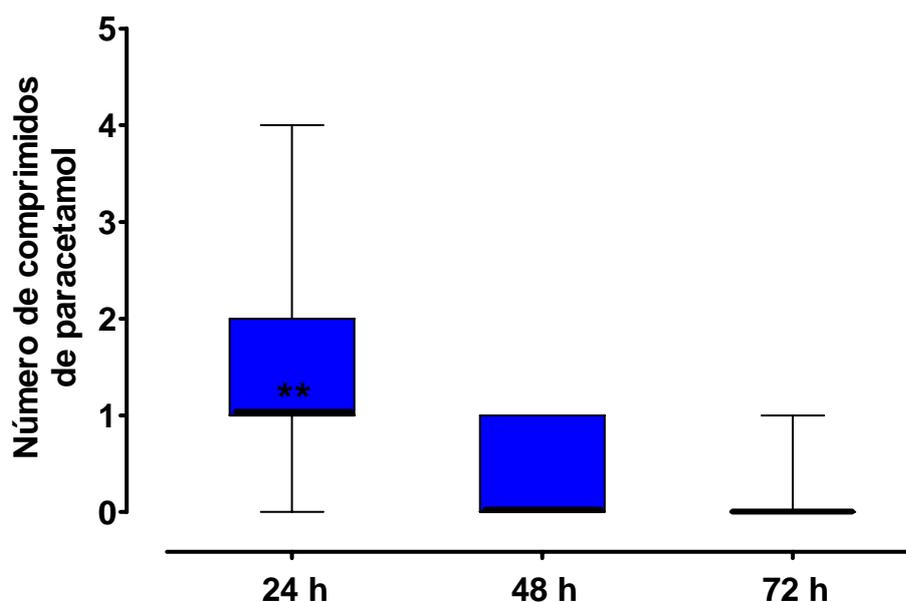


Figura 16: Evolução temporal da quantidade da medicação de resgate usada pelos voluntários do grupo Controle. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. Estatística de Friedman = 21,17 ($P < 0,0001$). ** $P < 0,01$: 24h > 72h (Teste de Dunn).

3.3 Dados do Grupo 1 (Diclofenaco)

Analisando os dados de consumo de Paracetamol pelos pacientes do grupo 1 podemos concluir que apesar de ter existido consumo desse medicamento por alguns pacientes nas primeiras 24 horas após a instalação dos separadores, esse dado não tem significância estatística, e, o consumo somente aconteceu durante essa fase (24 horas após a instalação dos separadores), não existindo consumo nas avaliações seguintes (Figura 17).

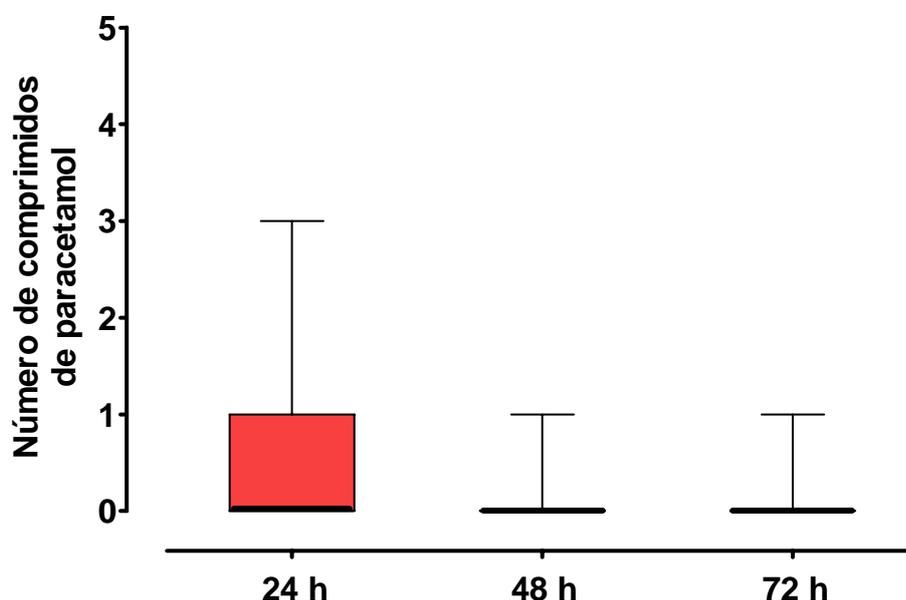


Figura 17: Evolução temporal da quantidade da medicação de resgate usada pelos voluntários do grupo Diclofenaco. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil e analisados pelo teste de Friedman, para verificar diferenças entre os tempos, seguido pelo teste de Dunn, para comparações múltiplas entre os diversos tempos. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes ao nível de significância de 5%.

4. DOR AO MORDER O SUGADOR DE PLÁSTICO DESCARTÁVEL

4.1 Momento T0 – Imediatamente antes da Instalação dos Separadores

Não foi constatada diferença significativa entre os dois grupos avaliados durante esse momento de avaliação o que era esperado no estudo. A presença de dor em dois dos 22 pacientes do grupo 1, pode ser justificada pela presença de algum outro incômodo doloroso percebido pelo paciente e/ou realçado pelo ato de morder ou pela confusão feita pelos pacientes entre o sintoma de dor e sensação de pressão ao morder.

Grupo	Dor ao morder o sugador de plástico		Total
	Presente	Ausente	
Diclofenaco	2	20	22
Controle	0	19	19
Total	2	39	41

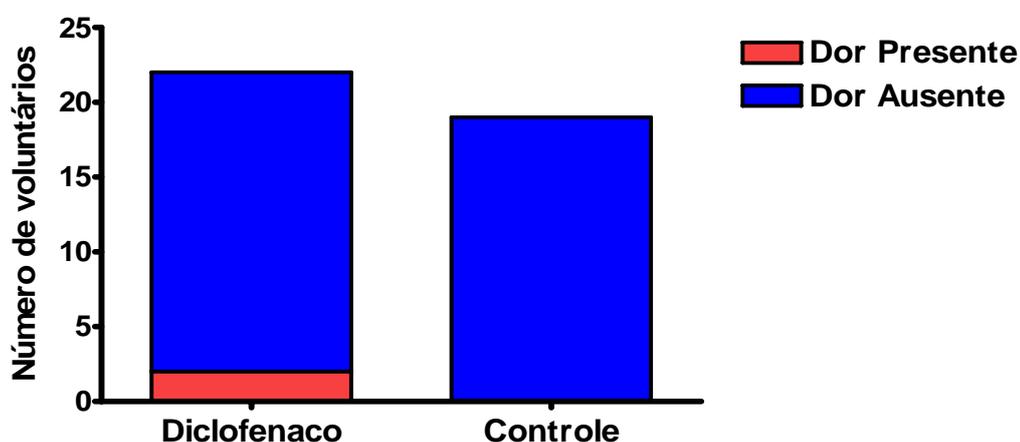


Tabela 04 / Figura 18: Avaliação da dor pelo método da mordedura em um sugador de plástico, imediatamente antes da instalação dos separadores ortodônticos (T0). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa na resposta dolorosa nos grupos Controle e Diclofenaco, ao nível de significância de 5%.

4.2 Momento T1 – 2 Horas após a Instalação dos Separadores

Apesar de não existir diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2, a presença de dor ao morder o sugador foi relatada por quase 50% dos pacientes do grupo 2 (8 pacientes de um total de 19). Somente 25% (5 pacientes de um total de 22) dos pacientes do grupo 1 relataram dor no mesmo período. Isso pode ser avaliado como um menor índice de dor nos pacientes que consumiram Diclofenaco antes da instalação dos separadores.

Grupo	<i>Dor ao morder o sugador de plástico</i>		Total
	Presente	Ausente	
Diclofenaco	5	17	22
Controle	8	11	19
Total	13	28	41

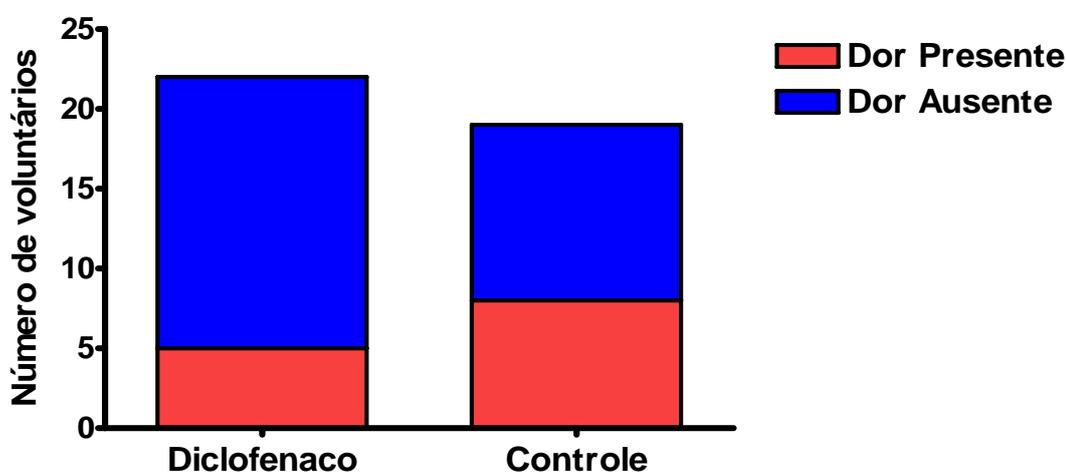


Tabela 05 / Figura 19: Resposta dolorosa verificada 2 horas após a instalação dos separadores ortodônticos, de acordo com o método da mordedura em um sugador de plástico. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa na resposta dolorosa nos grupos Controle e Diclofenaco, ao nível de significância de 5%.

4.3 Momento T2 – 24 Horas após a Instalação dos Separadores

Quando a avaliação 24 horas após a instalação dos separadores foi feita (fase do pico máximo de dor segundo a literatura), foi possível se verificar que a dor relatada pelos pacientes do grupo 2 (Controle) foi significativamente maior que os do grupo 1 (Diclofenaco). Além disso, analisando os dados abaixo podemos verificar que praticamente a totalidade dos pacientes do grupo 2 apresentavam dor ao morder (18 de um total de 19), e, apenas dois terços dos pacientes do grupo 1 relatavam essa dor.

Grupo	Dor ao morder o sugador de plástico		Total
	Presente	Ausente	
Diclofenaco	15	7	22
Controle	18	1	19
Total	33	8	41

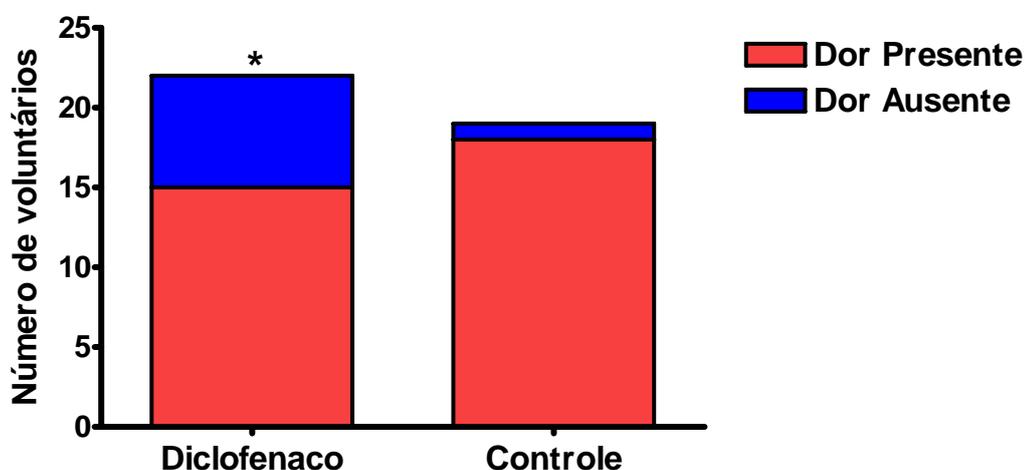


Tabela 06 / Figura 20: Resposta dolorosa verificada 24 horas após a instalação dos separadores ortodônticos, de acordo com o método da mordedura em um sugador de plástico. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Constatou-se diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0497$) na resposta dolorosa observada nos grupos Controle e Diclofenaco, ao nível de significância de 5%.

4.4 Momento T3 – 48 Horas após a Instalação dos Separadores

A avaliação após as 48 horas de instalação dos separadores mostrou os mesmo valores de sensibilidade dolorosa encontrados na avaliação das 24 horas (T2) para ambos os grupos, ou seja, o Grupo 2 apresentou níveis de incômodo doloroso significativamente maiores que o grupo 1.

Grupo	Dor ao morder o sugador de plástico		Total
	Presente	Ausente	
Diclofenaco	15	7	22
Controle	18	1	19
Total	33	8	41

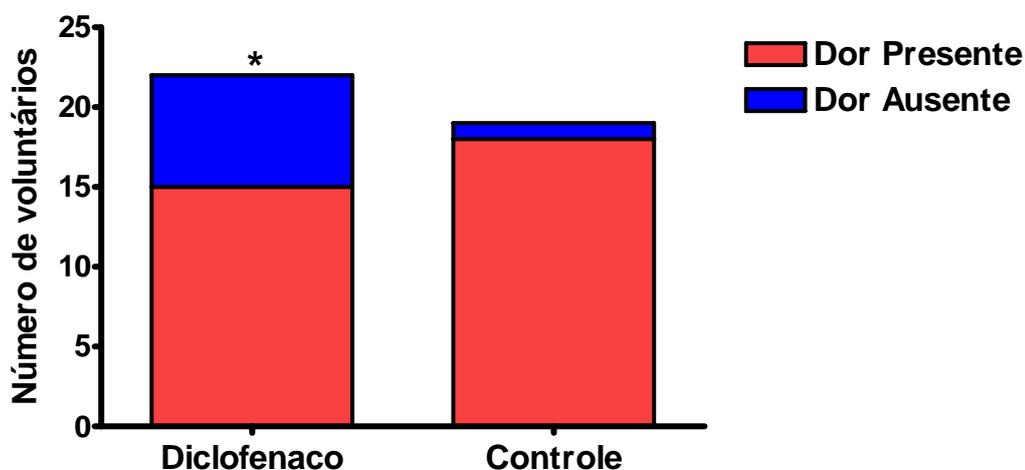


Tabela 07 / Figura 21: Resposta dolorosa verificada 48 horas após a instalação dos separadores ortodônticos, de acordo com o método da mordedura em um sugador de plástico. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Constatou-se diferença estatisticamente significante ($P = 0,0497$) na resposta dolorosa observada nos grupos Controle e Diclofenaco, ao nível de significância de 5%.

4.5 Momento T4 – 72 Horas após a Instalação dos Separadores

Apesar dos cálculos estatísticos demonstrarem que não existe diferença entre os dois grupos é possível concluir que a grande maioria dos pacientes do Grupo 2 (17 de um total de 19) ainda relatava dor ao morder o sugador 72 horas após a instalação dos separadores, enquanto que o número de pacientes com a mesma queixa no grupo 1 continuava próxima de 60% (14 de um total de 22).

Grupo	Dor ao morder o sugador de plástico		Total
	Presente	Ausente	
Diclofenaco	14	8	22
Controle	17	2	19
Total	31	10	41

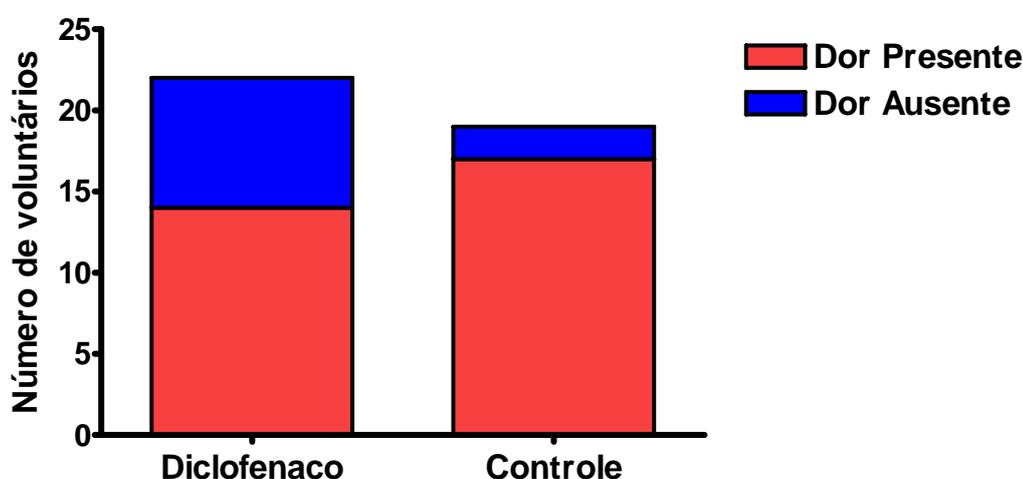


Tabela 08 / Figura 22: Resposta dolorosa verificada 72 horas após a instalação dos separadores ortodônticos, de acordo com o método da mordedura em um sugador de plástico. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa na resposta dolorosa nos grupos Controle e Diclofenaco, ao nível de significância de 5%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dor é uma sensação presente em quase a totalidade dos pacientes submetidos à separação dentária prévia a montagem do aparelho ortodôntico. O nível dessa sensibilidade dolorosa varia de indivíduo para indivíduo, mas é um relato constante na prática ortodôntica. Portanto, o desenvolvimento de um protocolo de tratamento e/ou controle dessa dor, com o uso de medicamentos analgésicos e antiinflamatórios, é de extrema importância para o bem estar dos pacientes e a sua colaboração com o tratamento ortodôntico a que irão de submeter.

A dor, assim como relatado na literatura, tem seu início por volta de 2 a 4 horas após a instalação dos separadores ortodônticos, atingindo seu pico máximo no segundo dia (24 horas), decrescendo após esse período, mas estando presente 72 horas após a instalação (período de tempo onde já é alcançada a separação ideal dos dentes na maioria dos pacientes), podendo estar presente até uma semana após a colocação dos separadores. Isso faz do uso de medicamentos para o controle da dor uma arma útil e necessária na Ortodontia.

Podemos observar que o diclofenaco sódico utilizado uma vez ao dia (100mg) por 3 dias foi capaz de: a) reduzir o número de pacientes com dor e a intensidade dessa dor (escala de dor I e II) principalmente no período de 24 horas após a instalação dos separadores; b). diminuir a duração dessa dor, quando comparado com o grupo controle; c) diminuir significativamente, nas primeiras 48 horas, o incômodo ao morder o sugador quando comparado com os pacientes do grupo controle; d) diminuir o consumo de paracetamol, embora sem apresentar significância estatística.

Em alguns casos o uso de medicação analgésica concomitante com o uso do diclofenaco sódico pode ser necessário para o controle da dor.

CONCLUSÕES

VII. CONCLUSÕES

Podemos concluir que a eficácia terapêutica do diclofenaco permite a implantação do protocolo proposto no estudo (Uso do Diclofenaco 100mg em dose única diária por 3 dias), o que vem auxiliar o controle da dor em pacientes submetidos à separação ortodôntica.

BIBLIOGRAFIA

VIII. BIBLIOGRAFIA

ANDRADE, E. D. Terapêutica Medicamentosa em Odontologia. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2006. cap. 7.

ANDREASEN, G. F.; ZWANZIGER, D. A clinical evaluation of the differential force concept as applied to the edgewise bracket. **Am J Orthod.** vol. 78, n. 1, p. 25-40, 1980.

BENNETT, J. C.; McLAUGHLIN, R. P. As Mecânicas do Tratamento Ortodôntico e o Aparelho Pré-Ajustado. 1 ed. Artes Médicas, 1994. cap. 4, p. 63.

BERNHARDT M.K.; SOUTHARD K.A.; BATTERSON K.D.; LOGAN H.L.; BAKER K.A.; JAKOBSEN J.R. The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 20, n.1, p. 20-7, Jul. 2001.

BERGIUS, M.; KILIARIDIS, S.; BERGGREN, U. Pain in orthodontics. A review and discussion of the literature. **J Orofac Orthop.** vol. 61, n. 2, p.125-37, 2000.

BERGIUS, M.; BERGGREN, U.; KILIRIADIS, S. Experience of pain during an orthodontic procedure. **Eur J Oral Sci.** vol. 110, p. 92–99, 2002.

BOESTER, C.H.; JOHNSTON, L.E. A clinical investigation of the concepts of differential and optimal force in canine retraction. **Am J Orthod.** vol. 44, n. 2, p. 113-119, apr. 1974.

BONDEMARK L.; FREDRIKSSON K.; ILROS S. Separation effect and perception of pain and discomfort from two types of orthodontic separators. **World J Orthod.** vol. 5, n. 2, p. 172-6, 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.

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.**, vol. 66, n. 6, p. 625-35, 1999.

BROWN, D.F.; MOERENHOUT, R.G. The pain experience and psychological adjustment to orthodontic treatment of preadolescents, adolescents, and adults. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 100, n. 1, 349-56, 1991.

BURSTONE, C.J. Variable modulus orthodontics. **Am J Orthod.** vol. 80, n. 1, p. 1-16, 1981.

BURSTONE, C.J.; BALDWIN, J.J; LAWLESS, D.T. The application of continuous forces to orthodontics. **Am J Orthod.** vol 31, n. 1, p. 1-14, jan. 1961.

BUTTKE, T. M.; PROFFIT, W. R. Referring adult patients for orthodontic treatment. **J Am Dent Assoc.** vol. 130, n. 1, p. 73-9, jan. 1999.

CHMIELEWSKA, A.; KONIECZNA, L.; PLENIS, A.; BIENIECKI, M.; LAMPARCZYK, H. Determination of diclofenac in plasma by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. **Biomed Chromatogr.** vol. 20, n. 1, p. 119-24, jan. 2006.

CHUMBLEY, A.B.; TUNCAY, O.C. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. **Am J Orthod.** vol. 89, p.312-314, apr. 1986.

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**, vol.21, n.4, p. 331-334, 1982.

CURETON, S.L. Headgear and pain. **J Clin Orthod**. vol. 28, n. 9, p. 525-30, sep. 1994.

DOLL, G.M.; ZENTNER, A.; KLAGES, U.; SERGL, H.G. Relationship between patient discomfort, appliance acceptance and compliance in orthodontic therapy. **J Orofac Orthop**. vol. 61, n.6, p.398-413, 2000

DRUGDEX EDITORIAL STAFF: Diclofenac (Drug Evaluation). In: Hutchison TA, Shahan DR, Anderson ML, editors. DRUGDEX[®] System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (edition 2003).

ERDİNÇ, A.M.E.; DİNÇER, B. Perception of pain during orthodontic treatment with fixed appliances. **Eur J Orthod**. vol. 26, p. 79–85, 2004.

FARLEY A, HENDRY C, NAPIER P. Paracetamol poisoning: physiological aspects and management strategies. **Nurs Stand**. vol. 19, n. 38, p.58-64, Jun, 2005.

FIRESTONE, A.R.; SCHEURER, P.A.; BURGİN, W.B. Patient's anticipation of pain and pain-related side effects, and their perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. **Eur J Orthod**. vol. 21, p. 387-396, 1999.

FERNANDES, L.M.; OGAARD B.; SKOGLUND L. Pain and discomfort experienced after placement of a conventional or a superelastic NiTi aligning archwire. A randomized clinical trial. **J Orofac Orthop**. vol. 59, n. 6, p. 331-9, 1998.

FURSTMAN, L.; BERNIK, S. Clinical considerations of the periodontium. **Am J Orthod**. vol. 61, p. 138–155, 1972.

HARASAKI, M.; ISSHIKI, Y. Soft laser irradiation effects on pain reduction in orthodontic treatment. **Bull Tokyo Dent Coll.** vol 38, n. 4, p. 291-5, nov. 1997.

HINZ, B. et al. Bioavailability of diclofenac potassium at low doses. **Br J Clin Pharmacol.** vol. 59, n.1, p.80-4. Jan. 2005.

HOLMER PETTERSSON P, OWALL A, JAKOBSSON J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. **Acta Anaesthesiol Scand.** vol.48, n.7, p. 867-70, Aug, 2004

HWANG, J.Y.; TEE, C.H.; HUANG, A.T.; TAFT, L. Effectiveness of therapeutic wafers in reducing pain. **J Clin Orthod.** vol. 28, n. 5, p. 291-2, may 1994.

JONES, M.L.; CHAN, C. The pain and discomfort experienced during orthodontic treatment. A randomized controlled trial of two aligning archwires. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 102, p. 373–381, 1992.

JONES, M.L.; RICHMOND, S. Initial tooth movement: force application and pain: A relationship? **Am J Orthod.** vol. 88, p. 111-6, 1985.

KEHOE, M.J.; COHEN, S.M.; ZARRINNIA, K.; COWAN, A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. **Angle Orthod.** vol. 66, p. 339–350, 1996.

KEIM, R.G. Managing orthodontic pain. **J Clin Orthod.** vol. 38, n. 12, p. 641-642, 2004.

KUBITZEK F, ZIEGLER G, GOLD MS, LIU JM, IONESCU E. Analgesic efficacy of low-dose diclofenac versus paracetamol and placebo in postoperative dental pain. **J Orofac Pain.** Summer. vol.17, n.3, p. 237-44, 2003

KVAM, E.; BONDEVIK, O.; GJERDET, N.R. Traumatic ulcers and pain during orthodontic treatment. **Community Dent Oral Epidemiol.** vol. 17, p. 154–157, 1989.

LAW, S.L.S.; SOUTHARD, K.S.; LAW, A.S.; LOGAN, H.L.; JAKOBSEN, J.R. An evaluation of postoperative ibuprofen treatment of pain associated with orthodontic separator placement. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 118, n. 6, p. 629–635, 2000.

LEAVITT, A.H.; KING, G.J.; RAMSAY, D.S.; JACKSON, D.L. A longitudinal evaluation of pulpal pain during orthodontic tooth movement. **Orthod Craniofac Res.** vol. 5, n. 1, p. 29-37, 2002.

LEW, K.K. Attitudes and perception of adults towards orthodontic treatment in an Asian community. **Community Dent Oral Epidemiol.** vol. 21, p. 31–35, 1993.

LIM, H.M.; LEW, K.K.K.; TAY, D.K.L. A clinical investigation of the efficacy of low level laser therapy in reducing orthodontic postadjustment pain. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 108, p. 614–622, 1995.

MANASSE, 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.

MARIE, S.S.; POWERS, M.; SHERIDAN, J.J. Vibratory stimulation as a method of reducing pain after orthodontic appliance adjustment. **J Clin Orthod.** vol. 37, p. 205–208, 2003.

MEHLISCH, D. R. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. **JADA**, vol.133, p. 861-71, 2002.

MOSTAFA, Y.; WEAKS-DYBVIK, M.; OSDOBY, P. Orchestration of tooth movement. **Am J Orthod.** vol. 83, p. 245-250, 1983.

NGAN, P.; BRATFORD, K.; WILSON, S. Perception of discomfort by patients undergoing orthodontic treatment. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 96, p. 47-53, 1989.

NGAN, P.W.; WILSON, S.; SHANFELD, J.; AMINI, H. The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 106, p. 88–95, 1994.

OKESON, J.P. The physiology of pain. In: . **Bell's Orofacial Pains.** 5 ed. Carol Stream: Quintessence Publishing Co., 1995. cap. 5, p.93-102.

OLIVER, R.; KNAPMAN, Y. Attitudes to orthodontic treatment. **Br J Orthod.** vol. 12, p, 179-188, 1985.

POLAT, O.; KARAMAN, A.I. Pain control during fixed orthodontic appliance therapy. **Angle Orthod.** vol. 75, p. 210–215, 2005.

POLAT, O.; KARAMAN, A.I.; DURMUS, E. Effects of preoperative ibuprofen and naproxen sodium on orthodontic pain. **Angle Orthod.** vol. 75, p. 656–661, 2005.

REITAN, K. Effects of force magnitude and direction of tooth movement on different alveolar bone types. **Am J Orthod.** vol. 4, n. 34, p. 224-225, out. 1964.

RINCHUSE, D.J. Pain-free debonding with occlusal rim wax. **J Clin Orthod.** vol. 28, n. 10, p. 587-8, oct. 1994.

ROBERTS, W.E. Biomecânica, metabolismo e fisiologia óssea na prática ortodôntica. In: Graber, T.M.; Vanarsdall, R.J. **Ortodontia, princípios e técnicas atuais.** 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 4, p. 175-212.

ROCHE, J.J.; CISNEROS, J.G.; ACS, A.G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. **Angle Orthod.** vol. 67, n. 3, p. 231-236, 1997.

ROTH, P.M.; THRASH, W.J. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for controlling pain associated with orthodontic tooth movement. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 90, p, 132–138, 1986.

RYGH, P.; MOYERS, R.E. Sistemas de força e respostas dos tecidos às forças em ortodontia e ortopedia facial. In: MOYERS, R.E. **Ortodontia.** 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. cap. 3, p. 258-280.

SAKAMOTO, T.; SAKAMOTO, N. The pain response of the tooth caused by placement of a labial archwire. **Nippon Kyosei Shika Gakkai Zasshi.** vol. 48, n. 1, p. 59-65, 1989.

SANDY, J.R.; HARRIS, M. Prostaglandins and tooth movement. **Eur J Orthod.** vol. 6, n. 3, p. 175-82, aug. 1984.

SCHEURER, P.A.; FIRESTONE, A.R.; BÜRGIN, W.B. Perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. **Eur J Orthod.** vol. 18, n. 4, p. 349-57, aug. 1996.

SERGL, H.G.; KLAGES, U.; ZENTNER, A. Pain and discomfort during orthodontic treatment: causative factors and effects on compliance. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 114, n. 6, p. 684-91, dec 1998.

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

SIMMONS, K.E.; BRANDT, M. Control of orthodontic pain. **J Indiana Dent Assoc.** vol. 71, n. 4, p 8-10, jul/aug 1992.

SHIMIZU, N.; YAMAGUCHI, M.; GOSEKI, T. *et al.* Inhibition of prostaglandin E2 and interleukin 1-beta production by low-power laser irradiation in stretched human periodontal ligament cells. **J Dent Res.** vol. 74, n. 7, p. 1382-8, jul. 1995.

STEEN LAW, S.L.; SOUTHARD, K.A.; LAW, A.S.; LOGAN, H.L.; JAKOBSEN, J.R. An evaluation of preoperative ibuprofen for treatment of pain associated with orthodontic separator placement. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 118, n. 6, p. 629-35, dec. 2000.

STEWART, F.N.; KERR, W.J.; TAYLOR, P.J. Appliance wear: the patient's point of view. **Eur J Orthod.** vol. 19, n. 4, p. 377-82, 1997.

STUTEVILLE, O.H. A summary review of tissue changes incident to tooth movement. **Angle Orthod.** vol. 8, n.1, p. 2-20, 1938.

SUMIDA, S. M.; SATO, R. L.; WONG, J. J.; YAMAMOTO, L. G. Acetaminophen levels 4 and 7 hours after 2000 and 3000 mg single doses on healthy adults. **Hawaii Med. Journal.** vol. 62, n. 1, p. 6-9, 2003.

TANG, W. The metabolism of diclofenac--enzymology and toxicology perspectives. **Curr Drug Metab.** vol. 4, n.4, p. 319-29, 2003.

TUNCAY, O.C.; HO, D.; BARKER, M. Oxygen tension regulates osteoblast function. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 105, p. 457-63, 1994.

TYROVOLA, J.B.; SPYROPOULOS, M.N. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. **Quintessence Int.** vol. 32, n. 5, p. 365-71, 2001.

WALKER, J.B.; BURING, S.M. NSAID impairment of orthodontic tooth movement. **Ann Pharmacother.** vol. 35, n. 1, p 113-5, jan. 2001.

WEISS D.D.; CARVER, D.M. Transcutaneous electrical neural stimulation for pain control. **J Clin Orthod.** vol. 28, p. 670-671, 1994.

WHITE, L.W. Pain and cooperation in orthodontic treatment. **J Clin Orthod.** vol. 18, p. 372-5, 1994.

WILLIAMS, O.L.; BISHARA, S.E. Patient discomfort level at the time of debonding: A pilot study. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 101, p. 313-317, abr. 1992.

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.

WILSON, S.; NGAN, P.; KESS, B. Time course of the discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. **Pediatr Dent.** vol. 11, p. 107-110, 1989.

WONG, A.; REYNOLDS, E.C.; WEST, V.C. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** vol. 102, n. 4, p. 360-5, oct. 1992

[www.doctorndtv.com/ images/doctor/teethnew.jpg](http://www.doctorndtv.com/images/doctor/teethnew.jpg). Site acessado no dia 17 de junho de 2006.

YAMASAKI, K. The role of cyclic AMP, calcium, and prostaglandins in the induction of osteoclastic bone resorption associated with experimental tooth movement. **J Dent Res.** vol. 62, n. 8, p. 877-81, ago. 1983.

YAMASAKI, K.; MIURA, F.; SUDA, T. Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. **J Dent Res.** vol. 59, n. 10, p. 1635-42, out. 1989.

YAMASAKI, K.; SHIBATA, Y.; IMAI, S.; TANI, Y.; SHIBASAKI, Y.; FUKUHARA, T. Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. **Am J Orthod.** vol. 85, p. 508-518, jun. 1984.

ANEXOS

IX. ANEXOS

ANEXO 1 -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

O abaixo-assinado, _____, _____ anos, RG nº _____ declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade do Cirurgião Dentista Marcelo Moraes Freire e da Profa Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) da Universidade Federal do Ceará. O abaixo-assinado está ciente que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é verificar se o Biofenac LP® previne a dor que ocorre quando se usa separador elástico nos dentes.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

A duração total de sua participação na pesquisa está estimada em 04 dias, a contar da primeira administração da medicação.

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que você não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de drogas ou medicações e que tampouco tenha participado de outro estudo clínico com medicamentos nos últimos 3 meses. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo: você não pode tomar bebidas contendo cafeína e xantinas (café, chá, coca-cola, etc) nas 06 horas que antecede a medicação.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no ensaio clínico: a) comparecer às visitas na data e horários informados; b) tomar a medicação prevista no protocolo; c) retornar à clínica na data e horário combinados, para realização das avaliações.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

A administração via oral (pela boca) de Biofenac LP pode causar, em alguns pacientes, reações como: edema dos membros inferiores (inchaço nas pernas e pés), hipertensão (aumento da pressão), azia, dispepsia (dificuldade na digestão), desconforto epigástrico (incômodo na parte superior do estômago), náusea, diarreia ou úlceras orais (feridas na boca).

Além dos efeitos citados, a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis.

A colocação dos separadores elásticos é um procedimento seguro mas pode causar dor e desconforto no local.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo não tem o objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Mas sua participação será importante porque os resultados

podem beneficiar as pessoas que necessitam fazer esse procedimento, que, geralmente, causa dor intensa e que, atualmente, não existe um tratamento padrão.

INTERCORRÊNCIAS (Efeitos Indesejáveis)

Se você sofrer algum malefício em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento nesta Instituição, sem qualquer custo. Não haverá, no entanto, qualquer compensação de ordem financeira em função do ocorrido, a não ser que a condição faça jus da indenização prevista no Seguro de Vida em Grupo mencionado abaixo. Contudo, ao assinar este termo, você não está renunciando qualquer direito legal que você possui.

Durante o período de 30 dias a partir da data da assinatura deste termo, o voluntário estará assegurado (Seguro de Vida em Grupo).

RESSARCIMENTO

A medicação será fornecida gratuitamente e você terá o benefício de receber um tratamento de profilaxia (limpeza) e aplicação de flúor. Não está previsto ressarcimento na participação da pesquisa. Caso deseje realizar o tratamento acima citado entre em contato com o dentista responsável pela pesquisa.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida em função: a) da ocorrência de eventos adversos; b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a

continuação de sua participação no estudo; c) do não cumprimento das normas estabelecidas; d) de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do Estudo como um todo.

A Unidade de Farmacologia Clínica o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional que possa influenciar seu desejo de continuar participando no estudo e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe da Unidade de Farmacologia Clínica .

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. A Unidade de Farmacologia Clínica não identificará o voluntário por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, membro(s) do Comitê de Ética e Pesquisa Clínica, ou autoridades do(s) órgão(s) governamental(is) envolvido(s) na fiscalização e acompanhamento do estudo terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, com o propósito de verificar os procedimentos e dados do ensaio, sem no entanto violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do Estudo.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar os investigadores responsáveis pelo ensaio clínico nos telefones indicados no final deste *Termo de Consentimento*.

Poderá contatar o Dr. Marcelo Moraes Freire para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário.

Poderá contatar a Secretaria do Comitê em Pesquisas do complexo hospitalar da UFC, fone 3288 8338, para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico.

Se você concorda com o exposto acima leia e assine o documento abaixo.

Eu declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e também sobre o Estudo e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do Estudo.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações, conforme explicitado anteriormente.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Fortaleza, ____/____/____

	DATA	Assinatura
NOME DO VOLUNTÁRIO		
PESSOA QUE ESTÁ OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO		
TESTEMUNHA (Somente necessário se o voluntário não souber ler)		

CONTROLE INTERNO N° do Estudo: ____/____ N° do Voluntário:

TELEFONES PARA CONTATO

UNIDADE DE FARMACOLOGIA CLÍNICA (85) 32888250

Dr. Marcelo Moraes Freire (85) 99846966/ 32269172/ 99888556

Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (85) 32888346

ANEXO 2 - FORMULÁRIO PARA RELATO DE CASO - CRF

FORMULÁRIO PARA RELATO DE CASO - CRF		
Nome:		
Telefone(s)	1.1.1. Celular	trabalho

T₀ = AVALIAÇÃO PRÉ-INSTALAÇÃO DOS SEPARADORES

ESCALA DE DOR											
<input type="checkbox"/> (0)	Nenhuma		<input type="checkbox"/>	Leve (1)		<input type="checkbox"/>	Moderada (2)		<input checked="" type="checkbox"/>	Severa (3)	
ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVA)											
Nenhuma Dor										Máximo de Dor Tolerável	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
DOR AO MORDER O SUGADOR					() SIM			() NÃO			

--	--	--	--

Hora

1º. ADMINISTRAÇÃO	Hora:	Data:
-------------------	-------	-------

	Assinatura	Data
--	------------	------

T₁ = AVALIAÇÃO 2 HORAS APÓS A INSTALAÇÃO

ESCALA DE DOR											
<input type="checkbox"/> (0)	Nenhuma		<input type="checkbox"/>	Leve (1)		<input type="checkbox"/>	Moderada (2)		<input checked="" type="checkbox"/>	Severa (3)	
ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVA)											
Nenhuma Dor										Máximo de Dor Tolerável	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
DOR AO MORDER O SUGADOR					() SIM			() NÃO			

--	--	--	--

Hora

Avaliação Segurança	Data da Avaliação	
Algum sinal ou sintoma de hipersensibilidade?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Alguma ocorrência de Evento Adverso? Se a resposta for SIM, preencher folha de eventos adversos.	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim

T₂ = AVALIAÇÃO 24 HORAS APÓS INSTALAÇÃO										
ESCALA DE DOR										
<input type="checkbox"/> (0) Nenhuma	<input type="checkbox"/> Leve (1)	<input type="checkbox"/> Moderada (2)	<input checked="" type="checkbox"/> 15.	Severa (3)						
ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVA)										
Nenhuma Dor										Máximo de Dor Tolerável
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DOR AO MORDER O SUGADOR						() SIM			() NÃO	

2º. ADMINISTRAÇÃO	Hora:	Data:
Comentários Adicionais:		

EXPERIÊNCIAS ADVERSAS		
Para pesquisar a ocorrência de experiências adversas, faça a seguinte pergunta ao Voluntário		
“Você sentiu algo diferente desde a administração do medicamento?”	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
USO DE ANALGÉSICO	Data:	
“Você precisou tomar o analgésico durante o tratamento?”	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
<i>Em caso afirmativo, por que?</i>		
<i>Horário da administração:</i>		
<i>Quantidade de comprimidos que ingeriu:</i>		

--	--	--	--

Hora

Avaliação Segurança	Data da Avaliação
----------------------------	-------------------

Algum sinal ou sintoma de hipersensibilidade?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Alguma ocorrência de Evento Adverso? Se a resposta for SIM, preencher folha de eventos adversos.	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
O voluntário:	<input type="checkbox"/> Deve ser <u>RETIRADO</u> do Estudo	<input type="checkbox"/> Permanece <u>APTO</u> para continuar no Estudo

Pesquisador Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

T₃ = AVALIAÇÃO 48 HORAS APÓS INSTALAÇÃO												
ESCALA DE DOR												
<input type="checkbox"/>	Nenhuma (0)		<input type="checkbox"/>	Leve (1)		<input type="checkbox"/>	Moderada (2)		<input checked="" type="checkbox"/>	Severa (3)		
ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVA)												
Nenhuma Dor										Máximo de Dor Tolerável		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
DOR AO MORDER O SUGADOR						() SIM			() NÃO			
3°. ADMINISTRAÇÃO				Hora:				Data:				
Comentários Adicionais:												
EXPERIÊNCIAS ADVERSAS												
Para pesquisar a ocorrência de experiências adversas, faça a seguinte pergunta ao Voluntário												
"Você sentiu algo diferente desde a administração do medicamento?"								<input type="checkbox"/>	Sim		<input type="checkbox"/>	Não
USO DE ANALGÉSICO					Data:							
"Você precisou tomar o analgésico durante o tratamento?"								<input type="checkbox"/>	Sim		<input type="checkbox"/>	Não
<i>Em caso afirmativo, por que?</i>												
<i>Horário da administração</i>												
<i>Quantidade de comprimidos que ingeriu:</i>												

--	--	--	--

Hora

Avaliação Segurança		Data da Avaliação:	
Algum sinal ou sintoma de hipersensibilidade?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
Alguma ocorrência de Evento Adverso? Se a resposta for SIM, preencher folha de eventos adversos.	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
O voluntário:	<input type="checkbox"/> Deve ser <u>RETIRADO</u> do Estudo	<input type="checkbox"/> Permanece <u>APTO</u> para continuar no Estudo	

Pesquisador Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

T₄ = AVALIAÇÃO 72 HORAS APÓS INSTALAÇÃO

ESCALA DE DOR

<input type="checkbox"/> (0) Nenhuma	<input type="checkbox"/> Leve (1)	<input type="checkbox"/> Moderada (2)	<input checked="" type="checkbox"/> 27. Severa (3)
--------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------	--

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVA)

Nenhuma Dor										Máximo de Dor Tolerável	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
DOR AO MORDER O SUGADOR						() SIM			() NÃO		

--	--	--	--

Hora

Avaliação Segurança		Data da Avaliação:	
Algum sinal ou sintoma de hipersensibilidade?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
Alguma ocorrência de Evento Adverso? Se a resposta for SIM, preencher folha de eventos adversos.	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim	
O voluntário:	<input type="checkbox"/> Deve ser <u>RETIRADO</u> do Estudo	<input type="checkbox"/> Permanece <u>APTO</u> para continuar no Estudo	
Comentários Adicionais:			

EXPERIÊNCIAS ADVERSAS		
Para pesquisar a ocorrência de experiências adversas, faça a seguinte pergunta ao Voluntário		
“Você sentiu algo diferente desde a administração do medicamento?”	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
<i>Em caso afirmativo, registre os resultados na página própria de Experiências Adversas</i>		
USO DE ANALGÉSICO	Data:	
“Você precisou tomar o analgésico durante o tratamento?”	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
<i>Em caso afirmativo, por que?</i>		
<i>Horário da administração:</i>		
<i>Quantidade de comprimidos que ingeriu:</i>		

Pesquisador Responsável pela Avaliação	Assinatura	Data
Pesquisador Responsável pela Avaliação	Assinatura	Data