



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

LUIS EDUARDO VÉLEZ MACAS

**EFICÁCIA ANALGÉSICA E INÍCIO DE AÇÃO DE DIFERENTES FORMULAÇÕES
DE IBUPROFENO NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS
DE TERCEIROS MOLARES: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, DUPLO
CEGO, BOCA DIVIDIDA**

FORTALEZA – CE

2021

LUIS EDUARDO VÉLEZ MACAS

EFICÁCIA ANALGÉSICA E INÍCIO DE AÇÃO DE DIFERENTES FORMULAÇÕES DE
IBUPROFENO NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS DE
TERCEIROS MOLARES: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, DUPLO CEGO,
BOCA DIVIDIDA

Dissertação de Mestrado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em
Odontologia da Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, da Universidade
Federal do Ceará, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em Odontologia.
Área de Concentração: Clínica Odontológica.
Área temática: Cirurgia Oral-Maxilofacial.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Costa Studart
Soares

Coorientadora: Prof.^a Dra. Cristiane Fonteles

FORTALEZA – CE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- M112e Macas, Luis Eduardo Vélez.
Eficácia analgésica e início de ação de diferentes formulações de ibuprofeno no controle da dor pósoperatória em cirurgias de terceiros molares: Um ensaio clínico, randomizado, duplo cego, boca dividida / Luis Eduardo Vélez Macas. – 2021.
69 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Prof. Dr. Eduardo Costa Studart Soares.
Coorientação: Prof. Dr. Prof.^a Dra. Cristiane Sá Roriz Fonteles.
1. Dente Serotino. 2. ensaio clínico. 3. analgesia. 4. ibuprofeno. I. Título.

CDD 617.6

LUIS EDUARDO VÉLEZ MACAS

EFICÁCIA ANALGÉSICA E INÍCIO DE AÇÃO DE DIFERENTES FORMULAÇÕES DE IBUPROFENO NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, DUPLO CEGO, BOCA DIVIDIDA

Dissertação de Mestrado submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia. Área de Concentração: Clínica Odontológica. Área temática: Cirurgia Oral-Maxilofacial.

Aprovada em ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eduardo Costa Studart Soares (Orientador)

Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof.^a Dra. Cristiane Sá Roriz Fonteles

Programa de Pós-Graduação em Odontologia – PPGO/UFC

Prof. Dr. Tácio Pinheiro Bezerra

Centro Universitário Christus - Unichristus

Dedico a Deus e à minha família, que sempre foram os maiores incentivadores e são os responsáveis por esta vitória.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, que, na sua infinita bondade, concedeu-me o dom da vida e a oportunidade de servir através da minha profissão. Obrigado, Pai!

À Universidade Federal do Ceará e ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, pela oportunidade de realizar esta conquista.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Costa Studart Soares**, pelos ensinamentos e pelas lições que levarei por toda a vida, pela dedicação e pelos conhecimentos compartilhados, pela oportunidade de fazer parte da minha história como profissional e pela ilustre orientação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), pelo apoio financeiro, com a manutenção da bolsa de auxílio.

Aos professores participantes da banca examinadora: Prof. Dr. Eduardo Costa Studart Soares, Prof.^a Dra. Cristiane Sá Roriz Fonteles, Prof. Dr. Tácio Pinheiro Bezerra e Prof. Dr. Francisco Samuel Rodrigues Carvalho, pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

À Coordenação da Pós-Graduação, especialmente, à coordenadora **Prof.^a Dra. Cristiane Sá Roriz Fonteles** e ao **Prof. Dr. Vicente de Paulo Aragão Sabóia**, pela paciência e por todo o suporte.

À minha família, meus pais: **Eduardo Vélez** e **María Idalia Macas**, minhas irmãs: **Silvana Vélez** e **Ximena Vélez**, pela dedicação, apoio, esforço, pelos conselhos, carinho e amor infinito. Sem elas, eu não seria nada.

À minha noiva: **Gabriela Cumbicus**, a quem eu devo um agradecimento especial por todos esses anos de convivência, os quais sempre me apoiou e me deu forças para que eu conseguisse alcançar todos os meus sonhos. Muito obrigado.

Aos Doutores: **Dr. Paulo Beltran** e **Dr. Said Fonseca**, pelo grande suporte e pelo ensinamento durante o desenvolvimento do projeto.

A todos os colegas de Pós-Graduação, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

Aos residentes, pela colaboração e por toda ajuda a mim concedida. Obrigado pela dedicação e por compartilharem seus conhecimentos comigo.

À equipe que trabalhou comigo durante o desenvolvimento do ensaio clínico, muito obrigado pelo esforço e pela dedicação de todos vocês.

Muito obrigado!

RESUMO

A formulação farmacêutica de um medicamento é uma ferramenta essencial, que possui a finalidade de facilitar sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado. Dessa maneira, a disponibilidade do fármaco, a partir da forma farmacêutica, assume um papel crítico na eficácia clínica de um medicamento. A cirurgia para remoção de terceiros molares constitui um procedimento frequentemente realizado em Odontologia, estando associado a variados graus de dor pós-operatória. Desse modo, é essencial, na prática clínica, o controle imediato e o entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da dor pós-operatória e das estratégias de controle. O conhecimento das diferentes formulações e de doses adequadas dos medicamentos são fundamentais para o controle imediato da dor, visto que a maioria dos pacientes experimentam dor moderada a severa nesses procedimentos. O ibuprofeno (IBU) é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), largamente empregado para o tratamento da dor pós-operatória, administrado por via oral, em doses de 400 a 600mg, a cada 6-8 horas, preferencialmente, após as refeições. Melhorias na farmacocinética do ibuprofeno levaram ao desenvolvimento de novas formulações e novos sais de ibuprofeno com uma taxa de dissolução mais rápida. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o início de ação e a eficácia de diferentes formulações do ibuprofeno no controle da dor pós-operatória, em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares. Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, boca dividida, duplo cego, com voluntários que necessitavam da remoção dos terceiros molares mandibulares com padrões similares de inclusão óssea e dificuldade cirúrgica entre os lados direito e esquerdo e precisavam de osteotomia. Os pacientes elegíveis foram randomicamente alocados em 2 grupos para receber uma dose única (400 mg) de ibuprofeno cápsulas-gel (Alivium®), ibuprofeno gotas 100mg/ml (Alivium®), 4ml dose única dissolvidos em 100 ml de água ou placebo. Foram avaliados os parâmetros de início de ação e de eficácia analgésica do ibuprofeno em diferentes apresentações com a escala visual analógica, que foi aplicada, imediatamente, em 15 minutos, 30 minutos, 1h, 2h, 4h e 6h após o término da cirurgia, cujo paciente informou a intensidade da dor, bem como o dia e o horário.

Como resultados, evidenciamos que, quanto à eficácia analgésica das formulações do IBU, não houve diferença estatisticamente significativa entre cápsula gel – solução gotas ($p > 0,05$) ao longo do tempo, quando feita a avaliação do pico da dor após 15 min de cirurgia ($0,20 \pm 2,00$; $-0,12 \pm 2,53$), 30 min ($0,96 \pm 2,38$; $0,92 \pm 2,81$), 1 h ($-0,4 \pm 1,42$; $-0,60 \pm 2,64$), 2 h ($0,52 \pm 1,68$; $-0,16 \pm 3,23$), 4h ($-1,0 \pm 2,63$; $-0,40 \pm 3,09$) e 6 h ($-1,28 \pm 2,18$; $-1,04 \pm 2,54$). O efeito placebo teve

influência nos resultados, no segundo momento cirúrgico, independentemente de ser do grupo placebo e do tratamento ativo. Foi observada uma diferença significativa em relação aos escores de dor para os pacientes do tratamento ativo ($p=0,013$), os quais reportaram menos dor 30 minutos após a cirurgia ($0,94\pm 2,58$) quando comparados ao grupo placebo. Entretanto, na sexta hora ($-1,16\pm 2,35$), foi observado que indivíduos que tomaram placebo relataram menor percepção da dor ($p=0,0010$) quando comparados ao grupo tratado com o princípio ativo.

Como conclusão do estudo, as formas farmacêuticas estudadas, por meio da aplicação da escala visual analógica, apresentaram redução significativa dos parâmetros clínicos de dor 30 minutos após administração e foram eficazes no controle da dor pós-operatória em cirurgia de remoção de terceiros molares inferiores.

Palavras-chaves: Dente Serotino, ensaio clínico, analgesia, ibuprofeno.

ABSTRACT

The pharmaceutical formulation of a drug is an essential tool that has the purpose of facilitating its administration and obtaining the greatest desired therapeutic effect. Thus, the availability of the drug from the pharmaceutical form assumes a critical role in the clinical effectiveness of a drug. Surgery to remove third molars is a procedure often performed in dentistry, being associated with varying degrees of postoperative pain. Therefore, immediate control and an understanding of the pathophysiological mechanisms of postoperative pain and control strategies are essential in clinical practice. Knowledge of the different formulations and appropriate doses of medications are essential for immediate pain control, since most patients experience moderate to severe pain in these procedures. Ibuprofen (IBU) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), widely used for the treatment of postoperative pain, administered orally, in doses of 400 to 600mg, every 6-8 hours, preferably after meals. Improvements in the pharmacokinetics of ibuprofen have led to the development of new formulations and new ibuprofen salts with a faster dissolution rate. Thus, the aim of the present study was to evaluate the onset of action and effectiveness of different formulations of ibuprofen in controlling postoperative pain in patients undergoing third molar surgery. A randomized, double-blind, divided mouth, clinical trial was conducted with volunteers who needed the removal of the third mandibular molars with similar patterns of bone inclusion and surgical difficulty between the right and left sides, and required osteotomy. Eligible patients were randomly assigned to 2 groups to receive a single dose (400 mg) of ibuprofen gel capsules (Alivium), Ibuprofen drops 100mg / ml (Alivium), 4ml single dose dissolved in 100 ml of water or placebo. The parameters of onset of action and analgesic efficacy of ibuprofen were evaluated in different presentations with the visual analog scale, which was applied immediately, 15 minutes, 30 minutes, 1h, 2h, 4h and 6 hours after the surgery, where the patient reported the intensity of pain, as well as day and time.

As a result, we can see in terms of the analgesic efficacy of IBU formulations, there was no statistically significant difference between the gel capsule - drops solution ($p > 0.05$), over time when assessing peak pain after 15 min of surgery ($0, 20 \pm 2.00$; -0.12 ± 2.53), 30 min (0.96 ± 2.38 ; 0.92 ± 2.81), 1 h (-0.4 ± 1.42 ; -0.60 ± 2.64), 2 h (0.52 ± 1.68 ; -0.16 ± 3.23), 4 h (-1.0 ± 2.63 ; -0.40 ± 3.09) and 6 h (-1.28 ± 2.18 ; -1.04 ± 2.54). The placebo effect had an influence on the results, in the second surgical moment, regardless of being in the placebo group and active treatment. A significant difference was observed in relation to pain scores for patients on active

treatment ($p = 0.013$), who reported less pain, 30 minutes after surgery (0.94 ± 2.58) when compared to the placebo group. However, in the sixth hour (-1.16 ± 2.35) it was observed that individuals who took a placebo reported less pain perception ($p = 0.0010$) when compared to the group treated with the active principle.

As a conclusion of the study, the pharmaceutical forms studied, through the application of the visual analog scale, showed a significant reduction in clinical pain parameters 30 minutes after administration, and were effective in controlling postoperative pain in surgery to remove lower third molars.

Keywords: Molar Third, Clinical trial, Analgesia, Ibuprofen.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma dos pacientes recrutados segundo o protocolo CONSORT.....43

Figura 2: Intensidade de dor (cm) medida pela EVA de acordo com os grupos do estudo e intervalos de tempo pós-operatórios específicos. Dados expressos em forma de média \pm desvio-padrão.....44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Análise de Teste t de variáveis independentes, entre a cápsula gel e solução gotas e os dados clínicos de dor.....45

Tabela 2: Análise de Teste t de variáveis independentes, entre o 01 Cirurgia-princípio ativo e o 01 Cirurgia-placebo Cápsula-solução gotas e os dados clínicos de dor.....46

Tabela 3: Análise de Teste t de variáveis independentes, entre o Princípio ativo e o Placebo Cápsula-solução gotas e os dados clínicos de dor.....47

LISTA DE ABREVIATURAS

IBU	Ibuprofeno / <i>Ibuprofen</i>
EVA	Escala Visual Analógica
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
PG	Prostaglandinas
CONSORT	Consolidated Standards of Report Trials
COX-1	ciclooxigenase 1
COX-2	ciclooxigenase 2
COX-3	ciclooxigenase 3

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	15
1.1 Fisiopatologia da dor.....	15
1.2 Controle da dor.....	15
1.3 Importância do início de ação analgésica	16
1.4 AINEs	17
1.5 Indicações terapêuticas	18
1.6 Ibuprofeno.....	18
1.7 Reações adversas do ibuprofeno	19
1.8 Biodisponibilidade do ibuprofeno.....	19
1.9 Bioequivalência de diferentes formulações farmacêuticas.....	20
1.10 Formulações farmacêuticas do ibuprofeno	22
2. REFERÊNCIAS (INTRODUÇÃO GERAL)	24
3. HIPÓTESES CIENTÍFICAS	29
4. OBJETIVOS	30
4.1 Objetivo geral.....	30
3.2 Objetivos específicos.....	30
5. DESFECHOS.....	31
5.1 Desfecho primário	31
5.2 Desfecho secundário.....	31
6. CAPÍTULO.....	32
6.1 Capítulo 1.....	32
7. CONCLUSÃO GERAL	59

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Fisiopatologia da dor

Na sequência dos eventos que originam o fenômeno sensitivo doloroso, a primeira etapa é a transformação dos estímulos ambientais, físicos ou químicos intensos em potenciais de ação, que são transferidos das fibras nervosas do sistema nervoso periférico para o sistema nervoso central (BOWSHER, 1995; KILO et al., 1994).

O processo de transdução, em que a energia do estímulo externo é convertida em atividade eletrofisiológica nos nociceptores (sensibilização dos nociceptores), provoca, de imediato, uma mudança no potencial da membrana. Por consequência, vai ocorrer uma permeabilidade de íons na membrana, surgindo uma onda de despolarização/repolarização, que é transmitida unidirecionalmente ao longo da membrana da célula nervosa, desde a periferia até o SNC. Na segunda etapa, ocorre a transmissão cuja informação codificada é transmitida da periferia para a medula espinhal; depois, para o tálamo e, finalmente, para o córtex (RAJA et al., 2020). Por fim, as ligações entre o tálamo e os centros corticais superiores procedem ao controle da percepção e da resposta de integração afetiva à dor (MOFFAT; RAE, 2011).

A transmissão da dor envolve muitos receptores diferentes no sistema nervoso periférico e central, a analgesia é empregada para otimizar o controle da dor, os medicamentos comuns usados no tratamento da dor incluem: AINEs, que atuam para reduzir a transdução da dor (LUNDBERG; HOWATSON, 2018). Há dois sítios de ação nos quais os AINEs podem agir. No primeiro instante, periféricamente, diminuindo a produção de PG, sensibilizando os mediadores químicos da inflamação e seus eventos vasculares. Sua segunda ação é central, menos caracterizada, possivelmente, na medula espinhal. As lesões inflamatórias aumentam a liberação de PG na medula, o que facilita a transmissão de dor através de neurônios (MANZANARES IRIBAS; PITA CALANDRE, 1992).

1.2 Controle da dor

Do ponto de vista clínico, a remoção de terceiros molares, um procedimento comum que envolve trauma de tecidos moles e ósseos, é um dos fatores desencadeantes para a sequência dos eventos que originam o fenômeno doloroso (PEIXOTO, 2011), é a transformação dos estímulos agressivos em potenciais de ação, que, das fibras nervosas periféricas, são

transferidos para o sistema nervoso central e interpretados no córtex cerebral como dor (MERCADANTE; PORTENOY, 2016).

A dor aguda pós-operatória é uma resposta normal à intervenção cirúrgica, a utilização de várias técnicas para o controle da dor tem como finalidade tratar efetivamente a dor pós-operatória. O manejo multimodal da dor combina o uso de diferentes procedimentos, técnicas e/ou medicamentos com diferentes mecanismos de ação, que são usados para alcançar o manejo adequado da dor (KEHLET, 1997).

O tratamento multimodal no controle da dor pós-operatória, na maioria dos protocolos que foram elaborados (NELSON et al., 2016), incluía a administração e a combinação de medicamentos analgésicos e AINEs, com diferentes mecanismos de ação e características farmacocinéticas de rápida absorção (STARKWEATHER; PERRY, 2017). A administração sistêmica de AINEs proporciona alívio da dor, sendo eficaz no controle da dor pós-operatória. Uma análise extensiva e retrospectiva de ensaios clínicos randomizados, realizados nos últimos 40 anos, demonstrou a eficácia do ibuprofeno para o controle da dor pós-operatória leve a moderada e vários estudos, também, demonstraram um controle satisfatório da dor após cirurgia no terceiro molar (AFZAL et al., 2013).

1.3 Importância do início de ação analgésica

Na prática clínica, os sintomas resultantes de trauma cirúrgico, após a remoção de terceiros molares, são, portanto, um excelente modelo clínico para o estudo da dor aguda (COOPER, 1983; DESJARDINS et al., 2002; SEYMOUR et al., 1991). Por isso, o rápido início da ação analgésica é um pré-requisito para o sucesso do controle da dor aguda, várias formulações analgésicas orais de ação rápida ou agentes adicionais, como surfactantes (agente polimérico de superfície ativa poloxâmico 407, nesse caso) para aumentar a dissolução do comprimido e diferentes sais de rápida dissolução de ibuprofeno, foram investigados por suas propriedades de absorção e por sua velocidade de início de ação, com a finalidade de proporcionar um rápido aumento nas concentrações plasmáticas e, conseqüentemente, um efeito analgésico rápido (MOORE et al., 2014, 2015^a).

Portanto, uma avaliação adequada da dor requer diagnóstico preciso, que só pode ser alcançado por meio do exame minucioso de suas características, incluindo: tempo de início, duração, intensidade, associação com dor de fundo, localização e tipo (ROCHA et al., 2007).

Tais características impactam, significativamente, a qualidade de vida dos pacientes (MERCADANTE; PORTENOY, 2016) nos três primeiros dias pós-operatórios, em especial, nas primeiras 24h, devido à intensidade da dor experimentada, mas também pelos eventos inflamatórios decorrentes do procedimento cirúrgico (COLORADO-BONNIN et al., 2006).

1.4 AINEs

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são uma classe bem estabelecida de medicamentos, que há muito tempo são utilizados para o bloqueio da dor (aguda e crônica) e da inflamação (STASIOWSKA et al., 2015). Demonstrou-se que os AINEs exercem efeitos tanto periféricos quanto centrais na nocicepção. Na via ascendente da dor, os AINEs atuam nos nociceptores periféricos, bloqueando a enzima ciclooxigenase (COX), que inibe a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, impedindo, assim, a sensibilização dos receptores da dor em resposta à lesão. Centralmente, os AINEs atuam no corno dorsal espinhal para inibir a produção de prostaglandina E2 (PGE2) via COX-2 e no cérebro, ativando regiões medulares e corticais envolvidas na cascata inibidora descendente, resultando em sensibilização central e um limiar de dor mais baixo no tecido lesionado (GUPTA; BAH, 2016).

A ciclooxigenase apresenta três isoformas: COX-1, COX-2 e COX-3 (WILLOUGHBY; MOORE; COLVILLE-NASH, 2000). A COX-1 é encontrada na grande maioria das células teciduais na forma de enzima constitutiva (sempre presente), bem como nas plaquetas do sangue, estando, então, envolvida na homeostasia dos tecidos e sendo responsável pela produção de prostaglandinas, enquanto a COX-2 regula os processos agudos e é induzida em células inflamatórias, por esse motivo, é chamada de ciclooxigenase patogênica, decorrente de trauma, infecção, inflamação e câncer (RAINSFORD, 2009).

No geral, os AINEs devem ser considerados em todos os procedimentos cirúrgicos, minimizando os eventos adversos induzidos por opioides, como náusea, vômito e sedação; como também melhorando a satisfação do paciente, diminuindo o tempo de recuperação e reduzindo a morbidade no pós-operatório (DAHL et al., 2014).

1.5 Indicações terapêuticas

Os AINES apresentam propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. São as drogas de primeira escolha no tratamento de doenças reumáticas e não-reumáticas, como artrite reumatoide, osteoartrite e artrite psoriática, nas sequelas de traumas e contusões, assim como no controle da dor pós-operatória em cirurgias de terceiros molares (MOORE et al., 2015b) (ROBERTS; II, 2001).

Os AINES de primeira escolha, que são utilizados atualmente, são inibidores competitivos reversíveis (exceto aspirina), bloqueando, variavelmente, as isoformas COX-1 e COX-2. Os medicamentos mais empregados incluem naproxeno, meloxicam e ibuprofeno por via oral ou inibidores seletivos de COX-2 (celecoxibe, rofecoxibe) (STASIOWSKA et al., 2015).

Os AINES provaram ser, especificamente, úteis no ambiente ambulatorial, sendo considerados mais eficazes no controle da dor do que o acetaminofeno em recente revisão (RANA et al., 2016). A formulação de AINES é outro fator que afeta a eficácia do medicamento. Por exemplo, o ibuprofeno lisina 400 mg produz analgesia de início mais rápido e pico mais alto do que um comprimido convencional de ibuprofeno 400 mg na dor de origem dentária (DIONNE; BERTHOLD, 2001).

A maioria dos AINES são ácidos fracos facilmente absorvidos no trato gastrointestinal, com picos de concentração entre 1-4h. Ligam-se extensivamente às proteínas plasmáticas (95-99%) e sofrem metabolismo hepático e excreção renal. A administração local de drogas, mais precisamente de AINES, apresenta inúmeras vantagens em relação a outras formas de administração, como: 1) evitar problemas gastrointestinais; 2) evitar o metabolismo hepático de primeira passagem; 3) reduzir efeitos sistêmicos; 4) manter uma liberação constante do princípio ativo no sítio de aplicação (JENOURE, 2004).

1.6 Ibuprofeno

O ibuprofeno se destaca como um dos analgésicos mais frequentemente prescritos. O ibuprofeno é um AINES, inicialmente introduzido no Reino Unido em 1969 e, posteriormente, durante a década de 1970, em todo o mundo, como medicamento de prescrição

médica. Na atualidade, é amplamente utilizado para alívio da dor e da inflamação em condições agudas e crônicas (RAINSFORD, 2009).

O ibuprofeno é um derivado do ácido propiônico, de principal efeito anti-inflamatório, além de antitérmico e analgésico, encontrando-se disponível na maioria dos países, geralmente, como comprimidos de 200 a 800mg (DIONNE; MCCULLAGH, 1998). O ibuprofeno é regularmente administrado por via oral, sendo considerado um analgésico eficaz em doses de 400 mg, para dor leve a moderada, a cada 4 ou 6 horas, conforme o necessário, não podendo ultrapassar 3.200mg/dia (DERRY; WIFFEN; MOORE, 2015).

O ibuprofeno é um produto reversível não seletivo inibidor das isoenzimas da COX-1 e COX-2, responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, incluindo tromboxano e prostaciclina. Esse medicamento é metabolizado extensivamente no fígado e eliminado rapidamente na urina (ROBERTS; II, 2001).

1.7 Reações adversas do ibuprofeno

Os principais efeitos colaterais do ibuprofeno são gastrite, dispepsia, dor epigástrica, azia, úlcera péptica / sangramento gastrointestinal, inflamação no intestino, levando à perfuração, estenoses no intestino delgado e grosso, que dependem da forma de administração e de períodos prolongados de uso (SINHA et al., 2013).

As prostaglandinas, sintetizadas nos rins pelas enzimas COX, desempenham um papel fundamental na regulação da pressão arterial e de inibidores da COX, como o ibuprofeno, podendo causar hipertensão (MEHLISCH; SYKES, 2013).

Além disso, o broncoespasmo, também, ocorre devido à terapia com ibuprofeno, pois inibe a produção de prostaglandinas, que relaxam o músculo liso brônquico. Para superar as limitações associadas à dose oral, formulações parentéricas foram desenvolvidas para o rápido início da analgesia; no entanto, é difícil dispensar como líquido injetável por causa da sua solubilidade aquosa extremamente pobre (IRVINE; AFROSE; ISLAM, 2018^a).

1.8 Biodisponibilidade do ibuprofeno

O ibuprofeno é mais frequentemente administrado por via oral e pode ser encontrado em várias formas farmacêuticas: comprimidos convencionais, suspensões orais e

cápsulas líquidas. Embora o ibuprofeno seja quase completamente absorvido pela via oral, a taxa de absorção depende da taxa de dissolução da formulação (KLUEGLICH et al., 2005).

Após administração oral, a absorção do ibuprofeno, geralmente, é lenta, pois pode ser incompleta em razão da sua baixa solubilidade, o que afeta a dissolução e a absorção da formulação, sendo considerado um problema comum no desenvolvimento de formulações eficientes para a administração oral de ibuprofeno (TAN et al., 2014).

O ibuprofeno é absorvido pelo trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas cerca de 1 a 2 horas após a ingestão. A biodisponibilidade é $\geq 80\%$. 99% do ibuprofeno está ligado às proteínas plasmáticas, 90% é transformado em 2 metabólitos inativos e tem uma meia-vida plasmática de, aproximadamente, $2 \pm 0,5$ horas (HELMY; MOHAMED; ABD, 2012). Foi relatado que o início da analgesia ocorre em concentrações plasmáticas entre 6,8 e 10,1 mg / mL e que o nível plasmático máximo de ibuprofeno, de um comprimido de 400 mg, situa-se entre 17 e 36 mg / mL (MEHLISCH; SYKES, 2013).

A baixa solubilidade aquosa do ibuprofeno afeta a dissolução e a biodisponibilidade desse medicamento após a administração oral. O ibuprofeno, uma droga ácida fraca, geralmente, é desagregada no estômago e propensa à precipitação antes de atingir o ambiente duodenal, onde é mais solúvel (POTTHAST et al., 2005).

O fármaco é metabolizado no fígado e rapidamente excretado na urina, principalmente, como metabólitos e seus conjugados. Aproximadamente, 1% é excretado na urina como ibuprofeno inalterado (LEGG; PALUCH; JAYAWARDENA, 2017).

1.9 Bioequivalência de diferentes formulações farmacêuticas

Após a administração oral de um medicamento, a extensão e a velocidade da absorção são influenciadas por vários fatores. No que diz respeito à formulação do fármaco, isso compreende: liberação do ingrediente ativo, dissolução no estômago e/ou intestino, transporte do sólido ou do ingrediente ativo dissolvido do estômago para o intestino e absorção da substância pela mucosa (SHIN et al., 2017).

A bioequivalência de formas farmacêuticas é baseada tanto na quantidade quanto na velocidade de absorção, que são características farmacocinéticas do ibuprofeno, enquanto a

biodisponibilidade aparente é equivalente entre as formas de dosagem (CHIARINI; TARTARINI; FINI, 1984).

Em um estudo recente (EVANS, 2001), foram comparados os efeitos antinociceptivos de duas formulações orais de ibuprofeno, comprimidos de ácido ibuprofeno e uma formulação efervescente. A formulação efervescente provou ter uma concentração plasmática média máxima de 15 a 40 minutos, enquanto as concentrações máximas atingiram 60 a 90 minutos após a ingestão de comprimidos. O ibuprofeno produziu uma diminuição do potencial relacionado à dor, referente à dose, indicando seus efeitos antinociceptivos. Efeitos superiores e mais consistentes na intensidade da dor foram observados para a formulação efervescente em comparação com o comprimido. Os resultados deste estudo sustentam a hipótese de que o efeito antinociceptivo dos AINEs é proporcional à concentração plasmática máxima atingida.

Schettler et al. (2001) demonstraram a bioequivalência entre comprimidos de 200 mg de lisinato de ibuprofeno e uma nova cápsula de gelatina mole de 200 mg. Tal estudo, em concordância com o anterior, confirmou, novamente, as diferenças farmacocinéticas entre os comprimidos padrão de ácido ibuprofeno e as formulações de dissolução rápida. É provável que a nova formulação mostre benefício clínico, como preparação de ibuprofeno em pacientes com dor aguda devido à sua concentração plasmática *versus* perfil temporal, resultante da rápida liberação do ibuprofeno já dissolvido da cápsula de gelatina mole.

Hammami et al. (2017), analisando a bioequivalência de 42 produtos genéricos de 14 medicamentos orais de liberação imediata, concluíram que os produtos genéricos no mercado são bioequivalentes com os medicamentos de referência e entre si. Apesar da presença de algumas variações chegarem a ser > 6 pontos percentuais, os desvios médios entre medicamentos de referência-genérico e genérico-genérico são pequenos (em média, 3 a 5 pontos percentuais) e semelhantes. Esse estudo forneceu fortes evidências da qualidade pós-comercialização e da permutabilidade de produtos genéricos e da adequação dos padrões atuais de bioequivalência.

1.10 Formulações farmacêuticas do ibuprofeno

A formulação farmacêutica de um medicamento é uma ferramenta essencial, que possui a finalidade de facilitar sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado (DAVIES, 1998). O ibuprofeno, um medicamento pouco solúvel em água, é amplamente utilizado como um dos anti-inflamatórios não esteroidais mais tolerados no controle da dor leve e moderada (MOORE et al., 2014).

No entanto, a taxa de absorção depende da taxa de dissolução da formulação. A baixa solubilidade do ibuprofeno em ambientes fisiológicos aquosos não permite fácil dissolução no estômago, limitando, significativamente, sua biodisponibilidade e atividade terapêutica, atingindo níveis plasmáticos máximos cerca de 90 minutos após a administração oral (HÖRTER; DRESSMAN, 1997; KYSELOVIČ et al., 2020). Como resultado, uma dose padrão de 400 mg comprimido de ibuprofeno tem absorção geralmente lenta e leva, aproximadamente, 45 minutos para estabelecer um efeito analgésico clinicamente significativo (LEGG et al., 2014).

Nos últimos anos, diversas formulações de ibuprofeno foram desenvolvidas com o propósito de tornar a absorção rápida e melhorar a biodisponibilidade oral (IRVINE; AFROSE; ISLAM, 2018b). Essas formulações incluem comprimidos convencionais e para mastigar, suspensões orais e cápsulas líquidas, comprimidos efervescentes ou líquidos e diferentes sais de ibuprofeno, os quais incluem ibuprofeno lisina, ibuprofeno sódico, ibuprofeno arginina. Os níveis plasmáticos máximos, com essas formulações, são atingidos entre 29 e 40 minutos após a administração, em comparação com o padrão de 90 minutos para o ácido ibuprofeno, quando tomado com o estômago vazio, ou seja, normalmente, após período superior a 10 horas de jejum (DESJARDINS et al., 2002).

As formulações de dissolução rápida são como o ibuprofeno liquigel, uma cápsula de gelatina mole, que é hermeticamente selada e contém ibuprofeno como ácido livre e sal de potássio em uma forma solubilizada. Uma rápida taxa de absorção tem sido associada a essa nova forma de dispensação sólida de ibuprofeno (GULLAPALLI, 2010). No entanto, os resultados de diferentes ensaios clínicos, que compararam o liquigel com formas farmacêuticas sólidas de ibuprofeno, sugeriram um início mais rápido da analgesia para o liquigel em

comparação aos comprimidos (AL LAWATI; JAMALI, 2016). Essa informação é oportuna à luz do número crescente de produtos em cápsulas de gelatina mole que aparecem no mercado.

Sendo assim, justifica-se estudar a eficácia analgésica das formulações solução-gotas e cápsula-gel de ibuprofeno, com a finalidade de avaliar o início da analgesia e a eficácia do ibuprofeno após administração dessas formulações e comparar a equivalência, em termos de biodisponibilidade, das formas farmacêuticas estudadas em pacientes com dor dentária após cirurgia para remoção de terceiros molares.

2. REFERÊNCIAS (INTRODUÇÃO GERAL)

AFZAL, Z. et al. Ibuprofen for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2013, n. 9, 2013.

AL LAWATI, H.; JAMALI, F. Onset of action and efficacy of ibuprofen liquigel as compared to solid tablets: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 3, p. 301–311, 2016.

BOWSER, D. The management of central post-stroke pain. **Postgraduate Medical Journal**, v. 71, n. 840, p. 598–604, 1995.

CHIARINI, A.; TARTARINI, A.; FINI, A. pH-Solubility Relationship and Partition Coefficients for some Anti-Inflammatory Arylaliphatic Acids. **Archiv der Pharmazie**, v. 317, n. 3, p. 268–273, 1984.

COLORADO-BONNIN, M. et al. Quality of life following lower third molar removal. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 35, n. 4, p. 343–347, 2006.

COOPER, S. A. Models for clinical assessment of oral analgesics. **The American Journal of Medicine**, v. 75, n. 5 PART 1, p. 24–29, 1983.

DAHL, J. B. et al. Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: A topical review. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 58, n. 10, p. 1165–1181, 2014.

DAVIES, N. M. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 34, n. 2, p. 101–154, 1998.

DERRY, S.; WIFFEN, P. J.; MOORE, R. A. Single dose oral ibuprofen plus caffeine for acute postoperative pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2015, n. 2, 2015.

DESJARDINS, P. et al. Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental pain with a more rapid onset of action than ibuprofen. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, n. 6, p. 387–394, 2002.

DIONNE, R. A.; BERTHOLD, C. W. Drugs dentistry. v. 10, n. 4, p. 315–330, 2001.

DIONNE, R. A.; MCCULLAGH, L. Enhanced analgesia and suppression of plasma β -endorphin by the S(+)-isomer of ibuprofen. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 63, n. 6, p. 694–701, 1998.

EVANS, A. M. Clinical Rheumatology Comparative Pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (RS)-Ibuprofen. **Clinical Rheumatology**, v. 20, n. 1, p. 9–14, 2001.

GULLAPALLI, R. P. Soft Gelatin Capsules (Softgels). **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 10, p. 4107–4148, 2010.

GUPTA, A.; BAH, M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. **Current Pain and Headache Reports**, v. 20, n. 11, 2016.

HELMY, A.; MOHAMED, A. K.; ABD, A. ELBARY. Effect of indion complexation on the stability and bioavailability of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. **International Journal of Drug Delivery**, v. 4, n. 2, p. 198–208, 2012.

HÖRTER, D.; DRESSMAN, J. B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 25, n. 1, p. 3–14, 1997.

IRVINE, J.; AFROSE, A.; ISLAM, N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 2, p. 173–183, 2018^a.

IRVINE, J.; AFROSE, A.; ISLAM, N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 2, p. 173–183, 2018^b.

JENOURE, P.-J. Évaluation D’Un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien Topique Dans Le Traitement De La Douleur Et De L’Inflammation. **La Presse Médicale**, v. 33, n. 14, p. 10–13, 2004.

KEHLET, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. **British Journal of Anaesthesia**, v. 78, n. 5, p. 606–617, 1997.

KILO, S. et al. Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. **Brain**, v. 117, n. 2, p. 385–396, 1994.

KLUEGLICH, M. et al. Ibuprofen extrudate, a novel, rapidly dissolving ibuprofen formulation: Relative bioavailability compared to ibuprofen lysinate and regular ibuprofen, and food effect on all formulations. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, n. 9, p. 1055–1061, 2005.

KYSELOVIČ, J. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ibuprofen Lysinate in Comparison to Ibuprofen Acid for Acute Postoperative Dental Pain. **Pain and Therapy**, v. 9, n. 1, p. 249–259, 2020.

LEGG, T. J. et al. Ibuprofen Sodium Is Absorbed Faster than Standard Ibuprofen Tablets: Results of Two Open-Label, Randomized, Crossover Pharmacokinetic Studies. **Drugs in R and D**, v. 14, n. 4, p. 283–290, 2014.

LEGG, T.; PALUCH, E.; JAYAWARDENA, S. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Immediate-Release/Extended-Release Ibuprofen Tablets. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 6, n. 1, p. 36–43, 2017.

LUNDBERG, T. R.; HOWATSON, G. Analgesic and anti-inflammatory drugs in sports: Implications for exercise performance and training adaptations. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 28, n. 11, p. 2252–2262, 2018.

MANZANARES IRIBAS, J.; PITA CALANDRE, E. Fármacos antidepresivos. **Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría.**, v. 12, n. Supl. 1, p. 003-012–012, 1992.

MEHLISCH, D. R.; SYKES, J. Ibuprofen blood plasma levels and onset of analgesia. **International Journal of Clinical Practice**, v. 67, n. SUPPL. 178, p. 3–8, 2013.

MERCADANTE, S.; PORTENOY, R. K. Breakthrough cancer pain: Twenty-five years of study. **Pain**, v. 157, n. 12, p. 2657–2663, 2016.

MOFFAT, R.; RAE, C. P. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, v. 12, n. 1, p. 12–15, 2011.

MOORE, R. A. et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. **Pain**, v. 155, n. 1, p. 14–21, 2014.

MOORE, R. A. et al. Validating speed of onset as a key component of good analgesic response in acute pain. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, v. 19, n. 2, p. 187–192, 2015^a.

MOORE, R. A. et al. Adverse events associated with single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 10, 2015b.

NELSON, G. et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society recommendations - Part II. **Gynecologic Oncology**, v. 140, n. 2, p. 323–332, 2016.

PEIXOTO, R. F. Controle da Dor Pós-Operatória em Cirurgia Oral: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 4, p. 465–470, 2011.

POTTHAST, H. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 94, n. 10, p. 2121–2131, 2005.

RAINSFORD, K. D. Ibuprofen: Pharmacology, efficacy and safety. **Inflammopharmacology**, v. 17, n. 6, p. 275–342, 2009.

RAJA, S. N. et al. John J. Bonica Award Lecture: Peripheral neuronal hyperexcitability: the “low-hanging” target for safe therapeutic strategies in neuropathic pain. **Pain**, v. 161, p. S14–S26, 2020.

RANA, M. V. et al. Perioperative Pain Control in the Ambulatory Setting. **Current Pain and Headache Reports**, v. 20, n. 3, p. 1–9, 2016.

ROBERTS; II, L. J. Drug Therapy of Inflammation -Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout-. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, p. 687–731, 2001.

ROCHA, A. P. C. et al. Pain: Current Aspects on Peripheral and Central Sensitization. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57, n. 1, p. 94–105, 2007.

SEYMOUR, R. A. et al. An evaluation of different ibuprofen preparations in the control of postoperative pain after third molar surgery. **British journal of clinical pharmacology**, v. 31, n. 1, p. 83–87, 1991.

SEYMOUR, R. A.; KELLY, P. J. Evaluation of different doses of soluble ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain. [s.d.].

SHIN, D. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 135–141, 2017.

SINHA, M. et al. Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. v. 2013, 2013.

STARKWEATHER, A.; PERRY, M. Enhanced Recovery Programs and Pain Management. **Topics in Pain Management**, v. 32, n. 8, p. 1–9, 2017.

STASIOWSKA, M. K. et al. Postoperative pain management. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 76, n. 10, p. 570–575, 2015.

TAN, A. et al. First in man bioavailability and tolerability studies of a silica-lipid hybrid (Lipoceramic) formulation: A Phase I study with ibuprofen. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 4, n. 3, p. 212–221, 2014.

WILLOUGHBY, D. A.; MOORE, A. R.; COLVILLE-NASH, P. R. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. **Lancet**, v. 355, n. 9204, p. 646–648, 2000.

3. HIPÓTESES CIENTÍFICAS

H0 – Não há diferença na eficácia analgésica e no início de ação das formulações solução/gotas e cápsula gel do ibuprofeno na dor pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares.

H1 – Há diferença na eficácia analgésica e no início de ação das formulações solução/gotas e cápsula gel do ibuprofeno na dor pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia analgésica de diferentes formulações de ibuprofeno sobre a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar o início da ação da solução/gotas de ibuprofeno sobre a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares.
- Avaliar o início da ação da cápsula-gel de ibuprofeno sobre a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares.
- Comparar o início de ação da solução/gotas com a cápsula-gel de ibuprofeno sobre a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares.
- Avaliar a eficácia analgésica da solução/gotas de ibuprofeno sobre a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares.
- Avaliar a eficácia analgésica da cápsula-gel de ibuprofeno sobre a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares.
- Comparar a eficácia analgésica da solução/gotas com a cápsula-gel de ibuprofeno sobre a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares.

5. DESFECHOS

5.1 Desfecho primário

Eficácia analgésica das formulações farmacêuticas testadas: solução-gotas e cápsula-gel de ibuprofeno.

5.2 Desfecho secundário

Rapidez de início de ação das formulações farmacêuticas testadas: solução-gotas e cápsula-gel de ibuprofeno.

6. CAPÍTULO

Esta dissertação está baseada no Artigo 46 do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, que regulamenta o formato alternativo para trabalhos de conclusão de mestrado e doutorado (dissertações e teses) e permite a inserção de artigos científicos de autoria do candidato.

Por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, os protocolos utilizados, neste trabalho, foram submetidos à apreciação e foram devidamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará, tendo sido aprovados e protocolados sob o nº CEUA 19291319.7.0000.5054 (vide anexo).

Dessa forma, a presente dissertação é composta por um artigo científico redigido de acordo com a revista científica escolhida.

6.1 Capítulo 1

“Eficácia analgésica e início de ação de diferentes formulações de ibuprofeno no controle da dor pós-operatória em cirurgias de terceiros molares: um ensaio clínico, randomizado, duplo cego, boca dividida” (*Analgesic efficacy and onset of action of different ibuprofen formulations for postoperative pain control in third molar surgeries: a randomized, double-blind, split-mouth clinical trial*).

Este artigo seguiu as normas de publicação do periódico: “*Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*” (ISSN: 1010-5182).

Parte deste trabalho foi usado como dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará.

Title page

Eficácia analgésica e início de ação de diferentes formulações de ibuprofeno no controle da dor pós-operatória em cirurgias de terceiros molares: um ensaio clínico, randomizado, duplo cego, boca dividida.

Luis Eduardo Vélez Macas, DMD^a, Cristiane Fonteles, PhD^{bc}, Eduardo Costa Studart Soares DDS, MSc, PhD^{c*}

^a Postgraduate student, Division of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

^b Full Professor, Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

^c Department of Dental Clinic, Division of Farmacology, Faculty of Pharmacy, Dentistry and Nursing, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil.

*Correspondence author: PhD. MSc. DDS. Eduardo Costa Studart Soares

Department of Dental Clinic

Faculty of Pharmacy, Dentistry and Nursing Federal University of Ceará

Rua Monsenhor Furtado, S/N - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE, 60430-355 - Fortaleza - CE, Brazil.

Phone / Fax Number: +55 85 8731 6829.

E-mail: estudart@yahoo.com.br

Running title: Formulation Ibuprofen

Keywords: Third molar, clinical trial, pain, ibuprofen, gel capsules, drops solution.

Funding: None.

Conflict of Interest: Authors declares that they have no conflict of interest. All authors have agreed to the submission.

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the onset of action and analgesic efficacy of different formulations of ibuprofen, on postoperative pain in patients undergoing third molar surgery

Methods: A clinical trial, randomized, cross-mouthed, double-blind - “double dummy technique” or double simulation, was carried out, in which two control groups were used due to the difference between the formulations. The sample unit used was the surgical site. All volunteers were randomly assigned to one of the following groups: group 1, ibuprofen (Alivium) in 400 mg gel-capsule or Placebo-Gel (without active pharmacological compound); group 2, ibuprofen drops 100mg / ml (Alivium), being administered 4ml single dose or placebo-Drops (without active pharmacological compound). In all groups a single dose was administered, the volunteers were monitored by VAS, after the surgical procedure.

Results: The analgesic efficacy of the IBU formulations was equivalent, with no statistically significant difference between the gel capsule - drops solution ($p > 0.05$), over time when assessing peak pain after 15 min of surgery ($0, 20 \pm 2.00; -0.12 \pm 2.53$), 30 min ($0.96 \pm 2.38; 0.92 \pm 2.81$), 1 h ($-0.4 \pm 1.42; -0.60 \pm 2.64$), 2 h ($0.52 \pm 1.68; -0.16 \pm 3.23$), 4 h ($-1.0 \pm 2.63; -0.40 \pm 3.09$) and 6 h ($-1.28 \pm 2.18; -1.04 \pm 2.54$). The placebo effect had an influence on the results, in the second surgical moment, regardless of whether it was in the placebo group or the active treatment. A significant difference was observed in relation to pain scores for patients on active treatment ($p = 0.013$), they reported less pain, 30 minutes after surgery (0.94 ± 2.58) when compared to the placebo group. However, in the sixth hour (-1.16 ± 2.35) it was observed that individuals who took a placebo reported less pain perception ($p = 0.0010$) when compared to the group treated with the active principle.

Conclusion: The gel capsule - drops solution formulations showed similar efficacy in significantly reducing clinical pain parameters 30 minutes after administration, being considered effective in controlling postoperative pain in lower third molar removal surgery.

Keywords: Molar, Third, Clinical trial, Analgesia, Ibuprofen.

Resumo

Objetivo: avaliar o início de ação e a eficácia analgésica de diferentes formulações de ibuprofeno sobre a dor pós-operatória em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares

Métodos: foi realizado um ensaio clínico, randomizado, boca-dividida, duplo cego, no qual foram utilizados dois grupos de controle devido à diferença entre as formulações. A unidade amostral usada foi o sítio cirúrgico com os seguintes grupos: grupo 1, ibuprofeno (Alivium®) em cápsula-gel 400 mg ou placebo-gel (sem composto farmacológico ativo); grupo 2, ibuprofeno gotas 100mg/ml (Alivium®), sendo administrados 4ml em dose única ou placebo-gotas (sem composto farmacológico ativo). Em todos os grupos, foi administrada uma dose única, os voluntários foram monitorados pela EVA, após o procedimento cirúrgico.

Resultados: A eficácia analgésica das formulações do IBU foi equivalente, não havendo diferença estatisticamente significativa entre a cápsula gel – solução gotas ($p > 0,05$), ao longo do tempo, quando feita a avaliação do pico da dor após 15 min de cirurgia ($0,20 \pm 2,00$; $-0,12 \pm 2,53$), 30 min ($0,96 \pm 2,38$; $0,92 \pm 2,81$), 1 h ($-0,4 \pm 1,42$; $-0,60 \pm 2,64$), 2 h ($0,52 \pm 1,68$; $-0,16 \pm 3,23$), 4h ($-1,0 \pm 2,63$; $-0,40 \pm 3,09$) e 6 h ($-1,28 \pm 2,18$; $-1,04 \pm 2,54$). O efeito placebo teve influência nos resultados, no segundo momento cirúrgico, independentemente de ser do grupo placebo ou do tratamento ativo. Foi observada uma diferença significativa em relação aos escores de dor para os pacientes do tratamento ativo ($p = 0,013$), eles reportaram menos dor 30 minutos após a cirurgia ($0,94 \pm 2,58$) quando comparados ao grupo placebo. Entretanto, na sexta hora ($-1,16 \pm 2,35$), foi observado que indivíduos que tomaram placebo relataram menor percepção da dor ($p = 0,0010$) quando comparados ao grupo tratado com o princípio ativo.

Conclusão: As formulações cápsula gel – solução gotas de IBU apresentaram eficácia semelhante na redução significativa dos parâmetros clínicos de dor 30 minutos após administração, sendo consideradas eficazes no controle da dor pós-operatória em cirurgia de remoção de terceiros molares inferiores.

Palavras-chaves: Dente Serotino, ensaio clínico, analgesia, ibuprofeno.

INTRODUÇÃO

O ibuprofeno (IBU) é um dos AINEs mais comumente usados e um potente inibidor da síntese de prostaglandinas (PG), que pode controlar vários tipos de dor, além de ter atividade anti-inflamatória⁽¹⁾. No entanto, a formulação farmacêutica é uma ferramenta essencial, que possui a finalidade de facilitar sua administração e obter o maior efeito terapêutico^(2,3).

Do ponto de vista clínico, a remoção de terceiros molares, um procedimento comum que envolve trauma de tecidos moles e ósseos, é um dos fatores desencadeantes para a sequência dos eventos que originam o fenômeno doloroso⁽⁴⁾. A dor aguda pós-operatória é uma resposta normal à intervenção cirúrgica, que influencia, significativamente, na qualidade de vida e no ambiente do paciente, fundamentalmente, nos primeiros 3 dias de pós-operatório⁽⁵⁾.

O uso de AINEs apresenta destaque no controle imediato da dor pós-operatória, em formulações diferentes e doses adequadas, com a finalidade de reduzir a intensidade da dor⁽⁶⁾. Uma análise extensiva e retrospectiva de ensaios clínicos randomizados (ECR) demonstrou que o ibuprofeno é eficaz para o controle da dor pós-operatória leve a moderada, sendo útil no manejo satisfatório da dor após a cirurgia para remoção dos terceiros molares⁽⁷⁾. Diferentes formulações farmacêuticas do ibuprofeno foram desenvolvidas ao longo dos anos, com diferentes perfis farmacocinéticos, sugerindo que a taxa de absorção do ibuprofeno é um determinante importante da eficácia do medicamento⁽⁸⁾.

A bioequivalência de formas farmacêuticas do ibuprofeno se baseia na quantidade e na velocidade de absorção, que são características farmacocinéticas, enquanto a biodisponibilidade aparente é equivalente entre as formas de dosagem⁽⁹⁾. Os efeitos terapêuticos podem variar, consideravelmente, dependendo do tipo de formulação e da presença de alimentos no estômago⁽¹⁰⁾.

Dessa forma, após administração oral do ibuprofeno, a absorção geralmente é lenta, pois pode ser incompleta devido à sua baixa solubilidade, entretanto, o início da absorção depende da solubilidade, que afeta a dissolução e a absorção da formulação, limitando, significativamente, sua biodisponibilidade e atividade terapêutica^(11,12). Foi relatado que a biodisponibilidade do ibuprofeno, em comprimidos, começa a fornecer alívio da dor cerca de 30 min após a administração e fornecer analgesia satisfatória por até 4 horas⁽¹³⁾.

De fato, nos últimos anos, diferentes abordagens têm sido feitas para melhorar a solubilidade do ingrediente ativo ou projetar uma forma de dosagem farmacêutica que favoreça uma liberação rápida de ibuprofeno no trato gastrointestinal⁽¹⁴⁾. Várias formulações orais e diferentes sais de ibuprofeno tiveram suas propriedades de absorção e velocidade de início de ação investigadas com a esperança de proporcionar um rápido aumento nas concentrações plasmáticas e, portanto, um efeito analgésico mais rápido. Eles incluem ibuprofeno lisina, ibuprofeno sódico, ibuprofeno arginina e ibuprofeno liquigel (Advil® Liqui-Gels, Pfizer®, NY, EUA)⁽¹⁵⁾.

O ibuprofeno liquigel é uma cápsula de gelatina mole, que é hermeticamente selada e contém ibuprofeno como ácido livre e sal de potássio em uma forma solubilizada. Uma rápida taxa de absorção tem sido associada a essa nova forma de dispensação sólida de ibuprofeno^(16,17). No entanto, os resultados de diferentes ensaios clínicos, que compararam o liquigel com formas farmacêuticas sólidas de ibuprofeno, sugeriram um início mais rápido da analgesia para o liquigel em comparação aos comprimidos⁽¹⁵⁾. Essa informação é oportuna à luz do número crescente de produtos em cápsulas de gelatina mole que aparecem no mercado.

Sendo assim, o presente trabalho tem o objetivo de testar a hipótese de que o início de ação e a eficácia analgésica através da administração pós-operatória de duas formulações de ibuprofeno, a saber, solução/gotas e cápsula-gel, possam controlar rapidamente a dor pós-operatória decorrente do uso e do modelo de cirurgia para remoção de terceiros molares mandibulares.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo e amostra

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará (protocolo nº 19291319.7.0000.5054). Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, boca-dividida, duplo cego – “técnica *double dummy*” ou dupla simulação, no qual foram utilizados dois grupos de controle devido à diferença entre as formulações (placebo nos dois grupos experimentais), com os pacientes encaminhados para atendimento no Centro de Especialidades Odontológicas (CEO-Centro) e no Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do Hospital Universitário Walter Cantídio - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza - Brasil, com indicação explícita da necessidade de remoção dos terceiros molares mandibulares. Os voluntários foram recrutados entre outubro de 2019 até março de 2020, tendo sido o estudo realizado de acordo com o protocolo CONSORT⁽¹⁸⁾.

A unidade amostral utilizada, no presente estudo, foi o sítio cirúrgico. Indivíduos saudáveis (Sociedade Americana de Anestesiologistas – ASA I) de ambos os sexos, com idade entre 18-39 anos, com necessidade de remoção dos dois terceiros molares inferiores, foram convidados a participar deste estudo. Além desses, os seguintes critérios de inclusão, também, foram adotados: (1) terceiros molares nos quais houvesse a necessidade de ostectomia, com ou sem odontosseção associada; (2) terceiros molares que apresentassem padrões similares de formação de raízes, posição e grau de impacção. Pacientes foram excluídos se atendessem a, pelo menos, um dos seguintes critérios: fumantes, grávidas ou lactantes, usuários de medicações que interagissem com as drogas utilizadas neste estudo, portadores de bandas ortodônticas em segundos molares mandibulares, histórico confirmado de alergia a AINEs, sinais de qualquer condição inflamatória ou infecciosa pré-operatória ou história de uso de AINEs nos últimos 21 dias. Pacientes que não seguiram as recomendações indicadas, procedimentos cirúrgicos que excederam 2 horas ou pacientes que não retornaram para as consultas de avaliação pós-operatória foram removidos deste estudo. Todos os indivíduos recrutados foram orientados sobre os objetivos e a metodologia do estudo e os que consentiram em participar realizaram-no por meio da assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido apropriado.

Cálculo do tamanho da amostra

Foi usada uma amostra mínima de 48 pacientes que apresentaram necessidade de remoção de terceiros molares mandibulares, simétricos, totalizando, portanto, 96 terceiros molares mandibulares (96 sítios cirúrgicos), os quais foram divididos, igualmente, entre 2 grupos. Para tanto, o cálculo amostral foi baseado no estudo realizado por ⁽¹⁹⁾, sendo, então, necessários, no mínimo, 24 procedimentos cirúrgicos por grupo para se considerar a amostra estatisticamente significativa. Dessa forma, nesta pesquisa, foi considerada como unidade amostral o sítio cirúrgico, conforme descrito na literatura.

Intervenções

Previamente ao procedimento cirúrgico, foram coletados dados referentes a sexo, idade, estado de saúde geral, condição periodontal, bem como aspectos intra e extra-bucais. Uma radiografia panorâmica foi realizada e os seguintes dados foram coletados: posição dos dentes de acordo com classificação de Pell e Gregory⁽²⁰⁾ e Winter⁽²¹⁾, grau de desenvolvimento dentário e nível de impação.

Os procedimentos cirúrgicos foram agendados para serem realizados em duas sessões clínicas distintas (um lado de cada vez), com um intervalo de 21 dias entre as mesmas. Inicialmente, os indivíduos foram randomicamente alocados em um dos seguintes grupos: grupo 1, ibuprofeno (Alivium®) em cápsula-gel 400 mg ou placebo-gel (sem composto farmacológico ativo); grupo 2, ibuprofeno gotas 100mg/ml (Alivium®), sendo administrados 4ml em dose única ou placebo-gotas (sem composto farmacológico ativo). Foram utilizados parâmetros para conversão farmacológica da dose 4ml ibuprofeno gotas equivalente a 400mg da cápsula gel, segundo cálculo das doses e tendo como referência a bula do medicamento. Em todos os grupos, foi administrada uma dose única.

Isso foi feito por meio da função “randbetween” do programa Microsoft Excel®, versão 2010. A randomização foi do tipo simples, sem haver qualquer restrição. O mecanismo utilizado para implementação da sequência de alocação aleatória foi por meio de envelopes que continham números de randomização do lado externo. Quando abertos, tais envelopes mostravam, ao cirurgião, o grupo ao qual pertenceria o paciente. Um pesquisador colaborador, que não participou dos procedimentos cirúrgicos, foi o responsável por gerar a sequência de alocação randômica, bem como por organizar e distribuir os participantes nos grupos.

Confecção dos placebos

Os placebos cápsula gel e solução gotas foram preparados pelo Laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará, pelo profissional Said Gonçalves da Cruz Fonseca, com 34 anos de experiência na área de Farmácia, com ênfase em Desenvolvimento Galênico, atuando, principalmente, nos seguintes temas: controle de qualidade, farmacotécnica, fitoterápicos. A elaboração do placebo cápsula gel foi manipulado e acondicionado em cápsulas idênticas com aparência compatível ao fármaco com princípio ativo, o placebo solução gotas foi elaborado de acordo com a formulação solução gotas, dessa forma, a composição dos placebos foi:

Composição	Goma xantana 0,20 %, Glicerol 5,00 %, Benzoato de sódio 0,15 %, Ácido
Placebo gotas	cítrico q.s.p. pH 5, Propilenoglicol 5,00 %, Sorbitol 5,00 %, Aroma artificial frutas 0,50 % (cereja, framboesa e morango) (1:2:2), sacarina sódica 0,05 %, Sucralose 0,05 %, Dióxido de titânio 0,10 %, Água destilada q.s.p. 100,00 %.

Composição	15% de água, 60% de macrogol 1000 e 25% de propilenoglicol.
Placebo	
cápsula-gel	

Para prover o cegamento deste estudo, paciente, pesquisador e estatístico desconheceram a qual grupo pertencia cada paciente. Antes dos procedimentos cirúrgicos, uma lista contendo a distribuição aleatória de todos os sítios cirúrgicos e respectivos medicamentos a serem administrados foi mantida em um envelope selado por um colaborador externo, que não tinha conhecimento do protocolo do estudo até a análise dos dados.

Técnica cirúrgica

A remoção de terceiros molares inferiores inclusos é reconhecida, internacionalmente, como modelo de avaliação farmacológica para o controle da dor pós-operatória, é bastante utilizada em ensaios clínicos para o estudo da analgesia e por induzir a dor com intensidade suficiente para que 95% dos pacientes necessitem usar analgésicos⁽²²⁾.

Todos os pacientes foram submetidos a uma técnica cirúrgica padronizada, realizada em ambiente ambulatorial, sob anestesia local, seguindo um rigoroso controle de biossegurança⁽²³⁾. Um cirurgião dentista, com 4 anos de experiência, realizou todos os procedimentos cirúrgicos. O mesmo protocolo cirúrgico foi adotado para ambos os lados da boca, com o objetivo de reduzir as diferenças no nível de trauma intraoperatório. A remoção dos terceiros molares inferiores foi realizada sob anestesia local com mepivacaína 2% e epinefrina 1: 200.000 (Mepivalem AD; Dentsply, EUA), utilizando-se um total de dois ou três cartuchos contendo 1,8 ml da solução anestésica em cada um desses. Um retalho triangular de espessura total foi realizado, seguido por ostectomia periférica usando-se broca em alta rotação sob irrigação profusa e constante de soro fisiológico 0,9%. Ao final, a ferida cirúrgica foi devidamente fechada através de sutura com fio de seda 4-0. Não foi realizada profilaxia antibiótica.

Após a conclusão da cirurgia, os pacientes foram encaminhados para a sala de recuperação, com o intuito de aguardar a recuperação dos efeitos da anestesia local e a avaliação do quadro de evolução da dor. No momento em que o paciente referiu o início da dor, foi administrado o medicamento de escolha, após randomização.

Avaliação algésimétrica

Escala Visual Analógica (EVA)

Os voluntários foram monitorados pela Escala Visual Analógica (EVA)⁽²⁴⁾. A escala consiste em uma linha com 100 milímetros de comprimento, desenhada em uma folha de papel com a indicação “sem dor” e “pior dor possível” em suas extremidades (Apêndice 2). Duas variáveis foram mensuradas: o início de ação e a eficácia das formulações. Na monitorização do início da ação das formulações utilizadas, neste estudo, o paciente foi orientado a realizar marcação sobre a escala, de acordo com a intensidade de dor percebida nos tempos de 15 minutos, 30 minutos. A mensuração da dor, nos tempos de 1 hora, 2 horas, 4 horas e 6 horas, foi realizada em relação à eficácia analgésica das formulações utilizadas neste estudo.

Instruções pós-operatórias, também, foram lidas e explicadas com cuidado para o paciente, incluindo seguir dieta líquida e fria durante as primeiras 24 horas, realizar rigorosa higiene oral e evitar bochechos vigorosos para prevenir a ocorrência de hemorragia pós-cirúrgica. Os pacientes foram informados de que deveriam entrar em contato com o cirurgião

por telefone no caso de sangramento persistente ou se julgassem necessário. Além disso, os pacientes, ainda, foram solicitados a relatar quaisquer sintomas físicos experimentados durante os períodos pós-operatórios do estudo, tais como náusea, vômito, tontura, cefaleia, insônia e sinais de infecção.

Consumo de analgésico socorro

Todos os participantes, que receberam o medicamento de escolha após randomização, tiveram avaliados o quadro da evolução da dor pela EVA, em caso de haver falha analgésica com o placebo ou com o tratamento, os participantes receberam a medicação resgate com 12 comprimidos de paracetamol 750mg, por via oral, e foram monitorados pela Escala Visual Analógica. Foi cuidadosamente anotado, no formulário da EVA, o consumo da medicação resgate, em que tempo ela foi administrada e quantos comprimidos os indivíduos consumiram.

O paracetamol foi escolhido por produzir analgesia satisfatória na dosagem mínima de 750mg e dosagem máxima de 1g, por mecanismo semelhante aos salicilatos, inibindo a ciclooxigenase no sistema nervoso central, diferente do ibuprofeno⁽²⁵⁾.

Medição dos desfechos

O desfecho primário do estudo foi a eficácia analgésica das formulações farmacêuticas testadas: solução gotas e cápsula-gel de ibuprofeno. A intensidade da dor pós-operatória foi mensurada utilizando-se uma Escala Visual Analógica (EVA) de 10 cm, com intervalos numéricos entre 0 (ausência de dor ou desconforto) e 10 (dor máxima ou desconforto). Após os procedimentos cirúrgicos, cada paciente recebeu um formulário padronizado com a EVA para informar os valores de dor pós-operatória. Os participantes do estudo foram solicitados a anotar a intensidade da dor nos tempos de 1h, 2h, 4h e 6h, em relação à eficácia analgésica. Em adição, também, foram coletados dados referentes ao uso da medicação de resgate: (1) tempo decorrido entre o fim do procedimento cirúrgico e o momento em que tal medicamento fosse ingerido pelo paciente; (2) número de pacientes por grupo experimental que necessitaram dessa medicação⁽²⁶⁾.

O desfecho secundário do presente estudo foi o início de ação das formulações farmacêuticas testadas: solução gotas e cápsula-gel de ibuprofeno. Para a medição desse desfecho, a intensidade da dor pós-operatória inicial foi mensurada utilizando-se a Escala

Visual Analógica (EVA) de 10 cm, com intervalos numéricos entre 0 (ausência de dor ou desconforto) e 10 (dor máxima ou desconforto). Após a conclusão da cirurgia, cada paciente foi encaminhado para a sala de recuperação, com o intuito de aguardar a recuperação dos efeitos da anestesia local e a avaliação do quadro de evolução da dor, no momento em que o paciente referiu o início da dor, foi administrado o medicamento de escolha, após randomização. Os participantes do estudo foram solicitados a anotar a intensidade da dor nos tempos em relação ao início de ação dos medicamentos de escolha: 15 minutos, 30 minutos, ainda, foram coletados dados referentes ao uso da medicação de resgate⁽²⁷⁾.

Análise estatística

Os dados foram expressos em forma de média e desvio-padrão e submetidos ao teste t de variáveis independentes com a necessidade de verificar se as variâncias das variáveis são homogêneas. Todas as análises foram realizadas no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), adotando-se um intervalo de confiança de 95% e $p < 0,05$ como sendo estatisticamente significativa.

RESULTADOS

Caracterização da amostra

Um total de 76 pacientes foram inicialmente avaliados em relação aos critérios de elegibilidade do presente estudo (Figura 2). Desse total, 26 indivíduos foram excluídos, dezoito ($n=18$) participantes não retornaram para o segundo procedimento cirúrgico, dois ($n=2$) participantes apresentaram banda ortodôntica no segundo molar e seis ($n=6$) participantes por não preencheram adequadamente o formulário da EVA na primeira cirurgia. A amostra final foi composta por 50 voluntários (32 mulheres, 64%; e 18 homens, 36%) totalizando 100 sítios cirúrgicos, divididos em 25 procedimentos por grupo, com idade que variou de 18 a 39 anos.

A Figura 1 mostra o fluxograma do recrutamento de participantes de acordo com as orientações do CONSORT *Consolidated Standards of Report Trials* para ensaios clínicos.

Análise do início de ação das formulações farmacêuticas

De modo geral, inicialmente, observou-se, na Figura 2, que houve uma diferença significativa na redução da dor, independentemente de ser do grupo tratamento ativo ou do grupo placebo, sendo mais expressiva após 30 minutos do procedimento cirúrgico. Após 2 horas

de cirurgia, foi visto que os pacientes relataram aumento crescente da percepção da dor até a sexta hora, independentemente do grupo de tratamento.

Tendo em vista os dados do gráfico (Figura 2), ao se comparar o grupo tratado com cápsula gel e o grupo solução gotas, não houve diferença estatisticamente significativa entre cápsula e solução no início das verificações de 15 min ($p=0,6229$) e 30 minutos ($p=0,9570$), nem ao longo do tempo da mensuração da dor, por tanto, pode-se observar que os resultados foram bastantes homogêneos e foi possível agrupa-los e compara-los entre si (cápsula ativa / cápsula placebo; solução ativa / solução placebo), independentemente do grupo de tratamento que iniciou na primeira cirurgia, para depois continuar com os grupos de tratamento correspondentes ao segundo momento cirúrgico. Tais resultados podem ser observados na Tabela 1.

Análise da evolução da dor

Em relação aos escores de dor, os grupos que iniciaram tomando o princípio ativo ou placebo, independentemente da forma farmacêutica utilizada, verificou-se, curiosamente, que houve uma diferença significativa no início da avaliação da dor (EVA inicial). O grupo que iniciou tomando o princípio ativo ($p=0,0461$) apresentou maior percepção da dor ($-0,24\pm 1,48$), quando comparado ao grupo que iniciou com placebo ($0,76\pm 1,94$). Tais resultados podem ser observados na Tabela 2.

Análise do efeito placebo

No presente estudo, foram agrupados os diferentes tratamentos, independentemente de ser grupo com princípio ativo ou placebo, e foram comparados entre si, com a finalidade de analisar o efeito placebo. Por tanto, observou-se uma diferença significativa do grupo com princípio ativo ($p=0,0131$), os participantes tiveram menos dor quando comparados com o grupo placebo nas verificações de 30 minutos após a cirurgia ($0,94\pm 2,58$), apresentando, por conseguinte, menores escores da EVA. Entretanto, na sexta hora ($-1,16\pm 2,35$), foi constatado que houve diferença significativa nos participantes, em que foi administrada a medicação placebo apresentando menor percepção da dor ($p=0,0010$) quando comparado ao grupo tratado com o princípio ativo. Tais resultados podem ser vistos na Tabela 3.

De forma interessante, ao se comparar os grupos que iniciaram com ensaio clínico utilizando o princípio ativo e depois placebo, foi observado, na sexta hora ($-1,04 \pm 2,47$), que os indivíduos que tomaram placebo relataram menor percepção da dor ($p=0,046$) quando comparado ao grupo tratado com o princípio ativo. Já os pacientes que iniciaram tomando placebo seguido do princípio ativo relataram sentir menos dor com o princípio ativo do que quando tomaram o placebo no momento de 30 minutos ($1,44 \pm 2,82$) ($p=0,018$) após a cirurgia. No entanto, após 6h ($-1,28 \pm 2,26$), os indivíduos do grupo placebo relataram menor percepção da dor quando comparado ao grupo tratado com o princípio ativo ($p=0,009$). Os resultados podem ser observados na Tabela 4.

Análise do uso da medicação resgate

A medicação resgate foi utilizada em condições quando não houve uma ação terapêutica da forma farmacêutica administrada, independentemente de ser do grupo placebo ou do tratamento com princípio ativo, ou seja, o uso da medicação resgate foi baseado na percepção da dor mensurada por meio dos escores de dor da EVA.

O consumo total da medicação analgésica de resgate se mostrou, no início da mensuração dos escores de dor da EVA 15 minutos, independentemente da forma farmacêutica administrada. Curiosamente, uma maior tendência de consumo foi vista no segundo momento cirúrgico ($n=46$), para todos os grupos estudados princípio ativo ou placebo, a maior parte dos participantes 30 eram do gênero feminino e 16 do gênero masculino. Apenas um paciente solicitou medicação resgate na primeira cirurgia (solução placebo/solução ativo) e também na segunda cirurgia (solução ativa/solução placebo). Nesse aspecto, apresentaram resultados bastante homogêneos para todos os grupos estudados e, assim, começaram a prover alívio da dor cerca de 30 minutos após a dosagem e, em seguida, forneceram analgesia satisfatória por até 4 horas.

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a eficácia da analgesia na cirurgia de extração de terceiros molares inferiores inclusos. O desenvolvimento de diferentes modelos de estudo para avaliar o início de ação e a eficácia analgésica de AINEs tem ajudado na evolução do controle da dor pós-operatória. Entretanto, é importante destacar o uso do modelo da cirurgia de terceiro molar para pesquisas envolvendo o ibuprofeno, a maioria dos trabalhos encontrados na literatura

avaliaram parâmetros farmacológicos levando em consideração formulações com adições de sais, placebo e outros analgésicos^(14,15,22). Tais estudos diferem do presente trabalho, que estudou o início de ação e a eficácia analgésica, utilizando duas dispensações do ibuprofeno de rápida absorção, cápsula gel e solução gotas, administradas por via oral, visando o controle da dor pós-operatório imediatamente após a cirurgia para remoção dos terceiros molares, procedimento cirúrgico considerado como um dos melhores modelos clínicos para estudo da dor, além disso o início de ação mais precoce, pode ser clinicamente importante, uma vez que é durante esse período que os pacientes geralmente experimentam seu nível mais alto de dor pós-operatória, após remoção de terceiros molares⁽¹⁸⁾.

O modelo experimental utilizado para a presente pesquisa foi o ensaio clínico randomizado, boca-cruzada, duplo cego, onde aplicou-se a "técnica double dummy" ou dupla simulação, por terem sido utilizados dois grupos controles devido a diferença entre as formulações⁽²⁷⁾. Farmacologicamente o ibuprofeno apresenta formulações de absorção rápida, que atuam favoravelmente no início de ação, incluem-se as suspensões orais, cápsulas líquidas e soluções efervescentes. O ibuprofeno na formulação liquigel 200 e 400 mg demonstrou ser mais eficaz durante 5-6 horas do que o paracetamol 1000 mg⁽²⁰⁾. Formulações de ação rápida (liquigel, solução efervescente) foram melhores no início de ação do que as formulações padrão⁽²¹⁾. Em estudos odontológicos, ibuprofeno 200mg de ação rápida (liquigel, solução efervescente) demonstrou eficácia semelhante e início de ação mais rápido do que o ibuprofeno 400mg dispensado de forma tradicional⁽⁶⁾. Isso sugere que a sua taxa de absorção é um importante determinante da eficácia do medicamento⁽²⁷⁾.

No presente estudo, foram comparados os grupos cápsula gel e solução gotas, foi observado que não houve diferença nem no início de ação, nem ao longo do tempo de avaliação, em relação aos escores de dor da EVA, o que nos permite sugerir que as fórmulas farmacêuticas utilizadas apresentam, de forma semelhante, início de ação com 30 minutos após serem administradas por via oral. Com relação à eficácia das formulações estudadas, as mesmas forneceram analgesia durante 2-4 horas, diferentes de outros estudos que foram de 4-6 horas, formulações de rápida ação permitem uma concentração máxima no início da dor, no entanto, a eficácia depende da taxa de dissolução e absorção do IBU^(13,16).

Nesse contexto, as expectativas que provavelmente surgiram podem ser analisadas, por tanto, o que foi possível observar na presente pesquisa é o "efeito placebo". O estudo realizado foi testado placebo controlado, no qual apresentou limitações importantes quanto à sua população e amostra, os resultados se apresentaram bastantes homogêneos para todos os grupos estudados e, assim, começaram a prover alívio da dor cerca de 30 minutos após a dosagem e, em seguida fornecer analgesia satisfatória até 2 horas. É importante destacar que a maioria dos participantes da pesquisa, 32 eram do gênero feminino (64%), dessa forma a percepção da dor das mulheres podem ser responsáveis por certas respostas específicas do sexo feminino, diversas condições hormonais podem influenciar as respostas sensoriais, motoras e de dor, dependendo da fase do ciclo menstrual da mulher⁽²⁸⁾.

Com relação à utilização de analgésico resgate, os grupos de tratamento sem princípio ativo tiveram influência nos resultados do presente estudo. Inesperadamente os participantes a maioria mulheres relataram perceber a dor no segundo momento cirúrgico independentemente de ter tomado o medicamento com ou sem princípio ativo, para depois solicitarem a medicação resgate no segundo momento da mensuração dos escores de dor da EVA 15 minutos. Nesse aspecto, apresentaram resultados bastante homogêneos para todos os grupos estudados e, assim, começaram a prover alívio da dor cerca de 30 minutos após a dosagem e, em seguida, forneceram analgesia satisfatória por até 4 horas. A percepção dos pacientes é claramente importante no manejo de controle da dor pós-operatória, pois é mais provável que as intervenções do efeito placebo podem influenciar os resultados relatados pelo paciente, especialmente dor⁽²⁹⁾. Como a percepção da dor é subjetiva, diversos fatores externos podem influenciar a magnitude da analgesia com placebo, como os fatores psicológicos, experiências passadas de dor, ansiedade pelos procedimentos cirúrgicos, que se baseiam na observação da interpretação psicológica dos fenômenos em curso^{(27) (31)}.

Ao avaliar a eficácia do tratamento de uma intervenção farmacológica com relação aos resultados subjetivos, como o alívio da dor, os participantes do estudo podem estar dispostos a relatar resultados favoráveis em virtude de receber a medicação resgate, com a finalidade de não sentir dor na segunda cirurgia. Por tanto, o viés de resposta pode operar para aumentar o efeito aparente do medicamento (a diferença entre formulações farmacêuticas utilizadas no estudo e o tempo de medição do resultado do estudo) da mesma forma, pode ser responsável por toda ou parte da resposta no grupo placebo⁽³⁰⁾. Entretanto, na sexta hora, foi constatado que

houve diferença significativa nos participantes, em que foi administrada a medicação placebo apresentando menor percepção da dor quando comparado ao grupo tratado com o princípio ativo.

Considerando as limitações do estudo, ressaltamos que as informações referentes ao ciclo menstrual das mulheres devem ser registradas, principalmente quando amostra do estudo está conformada pela maioria de mulheres, por tanto, os limiares nervosos variam sistematicamente nas fases do ciclo menstrual, por variações que devem ser levadas em consideração durante a pesquisa realizada em mulheres⁽³¹⁾.

Recomenda-se que em próximos estudos para avaliação farmacológica para o controle da dor pós-operatória, sejam registradas informações referentes ao ciclo menstrual da mulher, quando os participantes do estudo sejam conformados pela maioria do gênero feminino, que é quando os limiares da percepção da dor variam nas diferentes fases do ciclo menstrual. Além disto, associar um estudo farmacocinético em condições controladas, para comparar o nível plasmático do fármaco à resposta analgésica e para confirmar a utilização do analgésico (concentração e posologia).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davies, N. M. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clinical Pharmacokinetics*; **1998**: 101–154,.
2. Hörter, d.; Dressman, J. B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*; **1997** : 3–14.
3. Shin, D. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. *Drug Design, Development and Therapy*; **2017**: 135–141.
4. PEIXOTO, R. F. Controle da Dor Pós-Operatória em Cirurgia Oral: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*; **2011**: 465–470.
5. Colorado-bonnin, M. et al. Quality of life following lower third molar removal. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; **2006**: 343–347.
6. Duarte-rodrigues, L. et al. Third molar removal and its impact on quality of life: systematic review and meta-analysis. *Quality of Life Research*; **2018**: 2477–2489.
7. Moore, R. A. et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain*; **2014**: 14–21.
8. Afzal, Z. et al. Ibuprofen for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth.

Cochrane Database of Systematic Reviews; **2013** : 9.

9. Irvine, J.; Afrose, A.; Islam, N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Development and Industrial Pharmacy*; **2018^a**: 173–183.
10. Chiarini, A.; Tartarini, A.; Fini, A. pH-Solubility Relationship and Partition Coefficients for some Anti-Inflammatory Arylaliphatic Acids. *Archiv der Pharmazie*; **1984**: 268–273.
11. Farmacêuticas, F. D. E. C. Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos com alimentação : fundamentos e critérios de execução; **2005**.
12. Tan, A. et al. First in man bioavailability and tolerability studies of a silica-lipid hybrid (Lipoceramic) formulation: A Phase I study with ibuprofen. *Drug Delivery and Translational Research*; **2014**: 212–221.
13. Han, F. et al. Applying Supercritical Fluid Technology to Prepare Ibuprofen Solid Dispersions with Improved Oral Bioavailability. *Pharmaceutic*; **2019**: 67.
14. Moore, R. A. et al. Adverse events associated with single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; **2015**: 10.
15. Seibel, K. et al. Comparison of Two Different Preparations of Ibuprofen with Regard to the Time Course of Their Analgesic Effect. *Arzneimittelforschung*; **2011**: 444–451.
16. Al lawati, H.; Jamali, F. Onset of action and efficacy of ibuprofen liquigel as compared to solid tablets: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; **2016**: 301–311.
17. Nidhi, K. et al. Microstructural Imaging of Early Gel Layer Formation in HPMC Matrices; **2006**: 95.
18. Gullapalli, R. P. Soft Gelatin Capsules (Softgels). *Journal of Pharmaceutical Sciences*; **2010**: 4107–4148.
19. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg* 2012;**10**:28–55.
20. Pell GJ, Gregory BT. Impacted mandibular third molars; classification and modified techniques for removal. *Dent Digest* 1933;**39**:330–8.
21. Winter GB. Principles of exodontia applied to the impacted mandibular third molar. *Saint Louis. American Books*; **1926**.
22. Moore, R. A. et al. Validating speed of onset as a key component of good analgesic response

- in acute pain. *European Journal of Pain (United Kingdom)*; **2015**^a: 187–192.
23. Albuquerque, A. F. M. et al. Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF- α and IL-1 β in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; **2017**: 1615–1625.
 24. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. **2011**; 152(10):2399-404.
 25. GARCIA FILHO, R. J. et al. A randomized, double-blind clinical trial, comparing the combination of caffeine, carisoprodol, sodium diclofenac and paracetamol versus cyclobenzaprine, to evaluate efficacy and safety in the treatment of patients with acute low back pain and lumboischia. *Acta Ortopedica Brasileir*: **2006**; 11–16.
 26. Seymour, R. et al. An evaluation of different ibuprofen preparations in the control of postoperative pain after third molar surgery. *British Journal of Clinical Pharmacology*; **1991**^a: 83–87.
 27. Seymour, R. A.; Kelly, P. J. Evaluation of different doses of soluble ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain. *British Journal of Clinical Pharmacology*; **1996**: 34, 110–114.
 28. Mehlich, D. R.; Ardia, A.; Pallotta, T. A controlled comparative study of ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen in the treatment of postoperative dental pain. *Journal of Clinical Pharmacology*; **2002**: 904–911.
 29. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. **2010**; (1).
 30. Hróbjartsson, A.; Kaptchuk, T. J.; Miller, F. G. Placebo effect studies are susceptible to response bias and to other types of biases. *Journal of Clinical Epidemiology*. **2011**; 1223–1229.
 31. Legg, T. J. et al. Ibuprofen Sodium Is Absorbed Faster than Standard Ibuprofen Tablets: Results of Two Open-Label, Randomized, Crossover Pharmacokinetic Studies. *Drugs in R and D*; **2014**: 283–290.
 32. Seymour, R. A. et al. An evaluation of different ibuprofen preparations in the control of postoperative pain after third molar surgery. *British journal of clinical pharmacology*; **1991b**: 83–87.
 33. Rainsford, K. D. Ibuprofen: Pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*;

- 2009**: 275–342.
34. Lotsch, J., Muth-Selbach, U., Tegeder, I., Brune, K., Geisslinger, G., Simultaneous fitting of R- and S-ibuprofen plasma concentrations after oral administration of the racemate. *British Journal of Clinical Pharmacology*; **2001**: 87–398.
35. Schettler, T. et al. Comparative pharmacokinetics of two fast-dissolving oral ibuprofen formulations and a regular-release ibuprofen tablet in healthy volunteers. *Clinical Drug Investigation*; **2001**: 73–78.
36. FARMACÊUTICAS, F. D. E. C. Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos com alimentação: fundamentos e critérios de execução Estudos de biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos com alimentação: fundamentos e critérios de execução; **2005**.
37. Swieboda, P. et al. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*; **2013**: 2–7.
38. Colloca, L. The Placebo Effect in Pain Therapies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*; **2019**: 59, 191–211.
39. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. *An empirical investigation. Pain.*; **2003**: 17-25.

FIGURAS E LEGENDAS

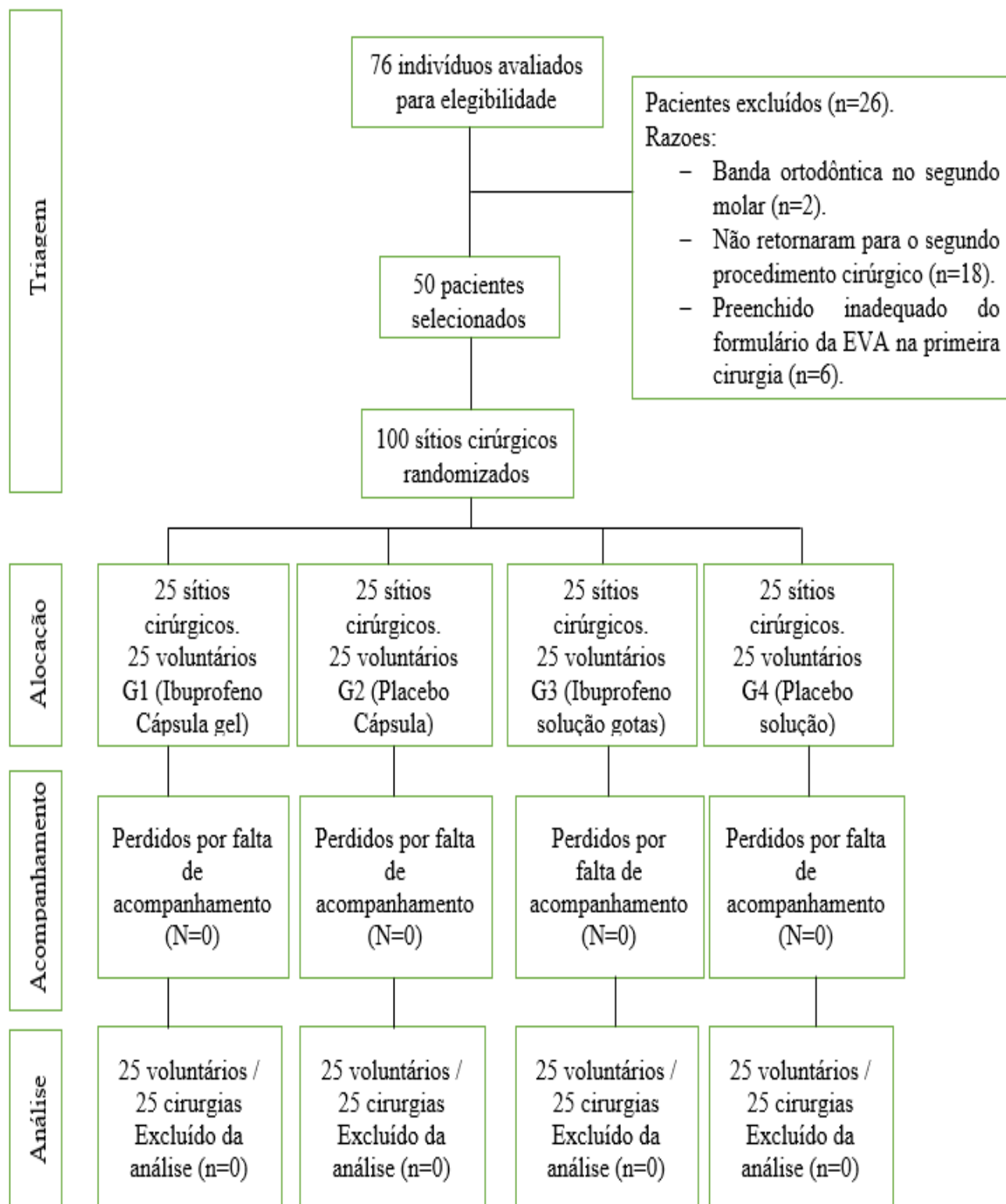


Figura 1: Fluxograma dos pacientes recrutados segundo o protocolo CONSORT.

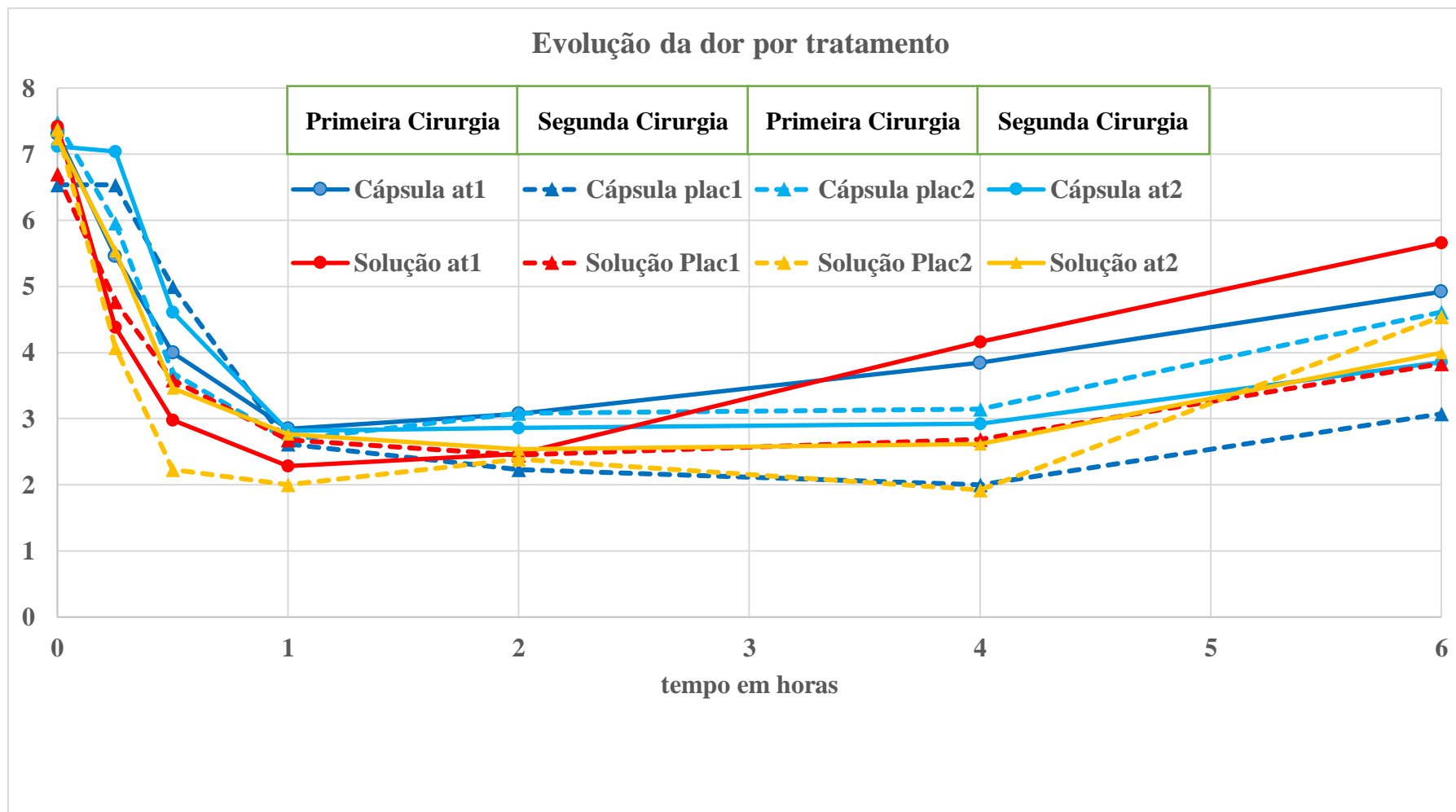


Figura 2: Intensidade de dor (cm) medida pela EVA de acordo com os grupos do estudo e intervalos de tempo pós-operatórios específicos.

Dados expressos em forma de média \pm desvio-padrão.

TABELAS E LEGENDAS

Tabela 1: Análise de Teste t de variáveis independentes, entre a cápsula gel e a solução gotas, (grupo de tratamento o placebo) e os dados clínicos de dor.

Escala Visual Analógica	Condição Experimental		
		Cápsula - gel	Solução - Gotas
EVAiD	±	0,20±2,00	-0,12±2,53
	p-Valor	0,1800	0,1803*
EVA15mD	±	0,96±2,38	0,92±2,81
	p - Valor	0,6228	0,6229*
EVA30mD	±	0,96±2,38	0,92±2,81
	p - Valor	0,9570	0,9570*
EVA1hD	±	-0,4±1,42	-0,60±2,64
	p - Valor	0,3564	0,3578*
EVA2hD	±	0,52±1,68	-0,16±3,23
	p - Valor	0,3561	0,3577*
EVA4hD	±	-1,0±2,63	-0,40±3,09
	p - Valor	0,4449	0,4451*
EVA6hD	±	-1,28±2,18	-1,04±2,54
	p - Valor	0,7221	0,7221*

* (p>0,05), teste t, não houve diferença significativa entre os grupos (média ±valor de P)

Tabela 2: Análise de Teste t de variáveis independentes, entre os grupos que iniciaram-princípio ativo / iniciaram-placebo e os dados clínicos de dor.

Condição experimental	Escala Visual Analógica (EVA)							
		EVAiD	EVA15mD	EVA30mD	EVA1hD	EVA2hD	EVA4hD	EVA6hD
Iniciaram-Princípio Ativo (Cápsula-Solução)	±	-0,24±1,48*	-0,08±2,08	0,44±2,238	-0,20±2,19	0,28±2,716	-0,52±2,88	-1,04±2,47
	p-Valor	0,0465*	0,7123	0,1735	0,6937	0,7869	0,6473	0,7221
Iniciaram-Placebo (Cápsula-Solução)	±	0,76±1,94*	0,16±2,47	1,44±2,84	-0,44±2,083	0,08±2,48	-0,88±2,63	-1,28±2,26
	p-Valor	0,0461*	0,7124	0,1738	0,6937	0,7870	0,6473	0,7221

Tabela 3: Análise da medicação resgate entre os grupos que iniciaram-princípio ativo / iniciaram-placebo e os dados clínicos de dor.

Tratamento	Medicação resgate 1	Medicação resgate 2		Sexo	
		Sim	Não	Feminino	Masculino
Cápsula at-plac	Não	12	1	7	5
Cápsula plac-at	Não	11	1	8	3
Solução at-plac	Não	10	2	8	2
Solução plac-at	Sim	1		1	
Solução plac-at	Não	12		6	6
Total:		46	4	30	16

Tabela 4: Análise de Teste t de variáveis independentes; efeito placebo entre o Princípio ativo e o Placebo (Cápsula-solução gotas) e os dados clínicos de dor.

Condição experimental	Escala Visual Analógica (EVA)							
		EVAiD	EVA15mD	EVA30mD	EVA1hD	EVA2hD	EVA4hD	EVA6hD
Princípio Ativo (Cápsula/Solução) - Placebo (Cápsula/Solução)	±	0,26±1,78	0,04±2,26	0,94±2,58*	-0,32±2,12	0,18±2,57	-0,70±2,74	-1,016±2,35*
	p-Valor	0,3073	0,9012	0,0131*	0,2918	0,6236	0,0772	0,0010*

Tabela 4: Análise de Teste t de variáveis independentes; efeito placebo entre Iniciar princípio ativo / Placebo (Cápsula-solução gotas) comparado com Iniciar placebo (Cápsula-solução gotas) / Princípio ativo, os dados clínicos de dor.

Condição experimental	Escala Visual Analógica (EVA)							
		EVAiD	EVA15mD	EVA30mD	EVA1hD	EVA2hD	EVA4hD	EVA6hD
Iniciar Princípio Ativo / Placebo (Cápsula-Solução)	±	-0,24±1,48	-0,08±2,08	0,44±2,23	-0,20±2,19	0,28±2,71	-0,52± 2,88	-1,04±2,47*
	p-Valor	0,4254	0,8491	0,3353	0,6533	0,6109	0,3770	0,0463*
Iniciar Placebo (Cápsula-Solução) / Princípio Ativo	±	0,76±1,94	0,16±2,47	1,44±2,84*	-0,44±2,08	0,08±2,48	-0,88± 2,63	-1,28±2,26*
	p-Valor	0,062	0,7496	0,0183*	0,3015	0,8733	0,1079	0,0093*

7. CONCLUSÃO GERAL

Dentro do procedimento da cirurgia do terceiro molar, que é um procedimento rotineiramente feito pelo cirurgião dentista e o cirurgião bucomaxilo, a seleção do fármaco é um fator importante, que tem como finalidade tratar efetivamente a dor pós-operatória, por meio da utilização de formulações de rápida absorção, por tanto, como conclusões principais deste estudo, temos que:

1. A relação do início de ação das formas farmacêuticas estudadas foi feita por meio da aplicação da Escala Visual Analógica, essas formulações apresentaram redução significativa dos parâmetros clínicos de dor 30 minutos após a dosagem e foram eficazes no controle da dor pós-operatória em cirurgia de remoção de terceiros molares inferiores.
2. A eficácia analgésica das formulações cápsula gel e solução gotas alcançam um pico de meia vida a partir de 2 horas.
3. Os grupos sem princípio ativo (placebo) apresentaram resultados homogêneos quando comparados com os grupos tratamento, pelas diferentes expectativas como um potencial preditor de resultados.
4. No presente estudo, observou-se o "efeito placebo", efeito causado por uma intervenção placebo, no qual apresentou resultados bastantes homogêneos, pela administração antecipada da medicação resgate no segundo momento dos escores de dor da EVA 15 min, todo isto no segundo momento cirúrgico.
5. O consumo do analgésico resgate foi maior no gênero feminino a diferença do gênero masculino.

Apêndice 1: FICHA DE AVALIAÇÃO PRÉ E PÓS OPERATÓRIA

☐ DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE			
NOME: _____		SEXO	
DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____		F()	M()
RG: _____	CPF: _____		
NATURALIDADE: _____	NACIONALIDADE: _____	ESTADO CIVIL: _____	
PROFISSÃO: _____	COR OU RAÇA: ()BRA ()NEG ()PAR ()IND ()AMA		
ENDEREÇO RESIDENCIAL: _____			
DISTRITO OU BAIRRO: _____		CIDADE: _____	CEP: _____
TELEFONES PARA CONTATO: () _____			
GRAU DE ESCOLARIDADE: ()ANALFABETO ()1GR ()2GR ()GRAD: []ESF []MEST []DOUT			
RENDA FAMILIAR (SALÁRIOS MÍNIMOS): ()SEM RENDA ()<1 ()1-2 ()2-3 ()3-4 ()4-5 ()>			
☐ DADOS DA ANAMNESE/HISTÓRICO MÉDICO DE SAÚDE			
MOTIVO DA CONSULTA: ()DOR ()PERICORONARITE ()EDEMA ()ORTODONTIA ()CÁRIE ()TRISMO ()CEFALEIA			
HISTÓRIA DA QUEIXA PRINCIPAL: _____			
HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL: _____			
ESTA SOB TRATAMENTO MÉDICO ATUALMENTE: ()S ()N QUAL: _____			
FAZ USO DE ALGUM MEDICAMENTO ATUALMENTE: ()S ()N QUAL: _____			
FEZ USO DE ALGUM MEDICAMENTO NOS ÚLTIMOS 15 DIAS: ()S ()N QUAL: _____			
TEM OU TEVE ALERGIA A ALGUMA SUBSTÂNCIA: ()S ()N QUAL: _____			
JÁ FEZ ALGUMA CIRURGIA OU FOI HOSPITALIZADO: ()S ()N ESPECIFICAR: _____			
TEM PROBLEMAS DE CICATRIZAÇÃO: ()S ()N HEMORRAGIA: ()S ()N			
FAMILIARES POSSUEM ALGUM PROBLEMA DE SAÚDE: ()S ()N ESPECIFICAR: _____			
AMAMENTANDO ()S ()N USO DE ANTICONCEPCIONAL ()			
ESTA GRAVIDA ()S ()N			
ASSINALE SE JÁ TEVE OU TEM: ()HEMOFILIA ()AIDS ()TUBERCULOSE ()EPILEPSIA ()LEUCEMIA ()FEBRE REUMÁTICA ()ARTRITE ()GASTRITE ()ULCERA GÁSTRICA ()NEFROPATIA ()HANSENIASE ()DST ()DIABETES ()CARDIOPATIA ()HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA ()ASMA ()AVC ()ANEMIA ()CÂNCER ()HEPATITE ()OUTRO: _____			
☐ DADOS DA HISTÓRIA SOCIAL			
FUMANTE: ()S ()N ESPECIFICAR: _____			
ETILISTA: ()S ()N ESPECIFICAR: _____			
USUÁRIO DE DROGA ILÍCITA ()S ()N ESPECIFICAR: _____			
☐ EXAME FÍSICO			
PULSO(bpm): _____	PRESSÃO ARTERIAL (mmHg): _____	FR: _____	TEMP.(C) _____

POSIÇÃO DOS TERCEIROS MOLARES											
Dente	RELAÇÃO COM O RAMO MAND.			RELAÇÃO COM O 2º MOLAR			POSIÇÃO SEGUNDO WINTER				
	CLASS E I	CLASSE II	CLASSE III	A	B	C	MESIO-ANGULADO	DISTO-ANGULADO	VERTICAL	HORIZONTAL	INVERTIDO
38											
48											
RELAÇÃO DOS TERCEIROS MOLARES MANDIBULARES COM O NERVO ALVEOLAR INFERIOR											
RELAÇÃO		DENTE 38	DENTE 48								
INTERRUPÇÃO DA PAREDE DO CANAL		()	()								
OBSCURECIMENTO DA RAIZ		()	()								
DESVIO DO CANAL		()	()								
ESTREITAMENTO DO CANAL		()	()								
ÁPICE EM ILHA		()	()								
RAIZ BÍFIDA		()	()								
RAÍZES DEFLEXIONADAS		()	()								
AUSENTE		()	()								
PROCEDIMENTO CIRÚRGICO											
DENTE	DATA	DURAÇÃO	OSTEOTOMIA	ODONTOSECÇÃO	ANESTÉSICO (TUBETES)						
38											
48											
ESCALA DE DOR VISUAL NUMÉRICA (0 A 10cm)											
INICIAL	15 min após a cirurgia	30min após a cirurgia	1hora após a cirurgia	2horas após a cirurgia	4horas após a cirurgia						

Apêndice 2 – FICHAS (ESCALA VISUAL ANALÓGICA)

Paciente: _____ Data da Cirurgia: __ / __ / __

DOR (ESCALA VISUAL NUMÉRICA)

- 15 min após a cirurgia



- 30 min após a cirurgia



- 1h após a cirurgia



- 2h após a cirurgia



- 4h após a cirurgia



- 6h após a cirurgia



Apêndice 3: RECOMENDAÇÕES PRÉ E PÓS-OPERATÓRIAS

PARA: _____

RECOMENDAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

1. Repouso, evitar esforço físico, evitar pegar peso e evitar baixar a cabeça;
2. Não dirigir ou ingerir bebida alcoólica até 24 horas após a cirurgia;
3. Morder uma gaze depois da cirurgia por até 30 minutos;
4. Alimentação líquida à pastosa, fria ou gelada por 48 horas;
5. Não recomendamos fumar durante o pós-operatório (pelo menos sete dias depois da cirurgia);
6. Repouso absoluto por 2 dias, não realizar esforço físico por 7 dias;
7. Evitar calor excessivo (por exemplo, perto do fogão) e lugares quentes por 2 dias;
8. Escovar normalmente os dentes, no mínimo 3 vezes ao dia, com escova de cerdas macias, mas com devido cuidado na região dos pontos;
9. Não fazer bochechos nas primeiras 24 horas.
10. Fazer compressa com gelo na região do rosto onde foi operado por 30 minutos, com descanso de 30 minutos, somente nas primeiras 24 horas;
11. Após a cirurgia, até 7 a 10 dias, Poderá apresentar inchaço, dor, dificuldade para abrir a boca, ou até uma febre baixa. Se perceber algum desses eventos não realizar trabalhos ou exercícios físicos importantes e entrar em contato com o Dr. Luis Vélez;
12. Pode ser que ocorra leve sangramento no local da cirurgia durante as primeiras horas pós-operatórias;
13. Procure dormir com dois travesseiros no primeiro dia;
14. Tomar apenas as medicações prescritas pelo dentista;
15. Retornar com 7 dias para remoção dos pontos e avaliar o local onde foi removido o dente;
16. Evite faltar as consultas de retorno.

Qualquer dúvida ou problema entrar em contato com Dr. Luis Vélez pelo telefone (19) 982584-591 (qualquer horário).

Fortaleza, ____/____/____

Apêndice 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDEO - SERVIÇO DE CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO- MAXILOFACIAL

PACIENTE: _____

RG: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa:

“EFICÁCIA ANALGÉSICA E INÍCIO DE AÇÃO DE DIFERENTES FORMULAÇÕES DE IBUPROFENO NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, BOCA DIVIDIDA”.

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS:

Você está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa para testar 2 tipos de remédios para dor. Considerando que dor, depois que um dente é removido, incomoda muitos pacientes, estamos tentando encontrar um remédio que passe a dor mais rapidamente. Sabemos que alguns tipos de remédios para dor e inflamação podem causar alívio mais rápido (passar a dor). O ibuprofeno é um bom remédio nesses casos, mas não sabemos se a cápsula-gel e a solução-gotas passam a dor e a inflamação do mesmo jeito e com a mesma rapidez. Por essa razão, a presente pesquisa está sendo realizada para testar se o uso de cápsula-gel e solução-gotas de ibuprofeno diminuem dor e inchaço após a retirada de terceiros molares (dentes sisos). Essas cirurgias causam, na maioria das pessoas, dor, inchaço e dificuldade de abrir a boca, sendo essa a principal razão por que passamos remédios para os pacientes.

A pesquisa será realizada da seguinte maneira:

Iremos convidá-lo (a), sem nenhum custo, a realizar uma radiografia panorâmica digital. Esse é um exame que utiliza uma baixa dose de radiação e será necessário para fazer uma avaliação detalhada dos dois terceiros molares (“dente do siso”). Também será preenchida uma ficha com dados pessoais de identificação (nome completo, sexo, data de nascimento, naturalidade, endereço e estado civil), assim como dados relacionados ao seu estado de saúde. Os pacientes que se enquadrarem nesta pesquisa serão submetidos a dois procedimentos cirúrgicos distintos (objetivo: remoção do dente siso), com um intervalo de 21 (vinte e um) dias entre eles. As cirurgias serão realizadas sob rigoroso controle de biossegurança e serão realizadas sob anestesia local, que será colocada com uma agulha no local onde vai ser realizado o procedimento cirúrgico para não ter dor, a região onde foi realizada a cirurgia será totalmente fechada através de suturas. Os voluntários, após a remoção do dente siso, poderão ser incluídos em um dos seguintes grupos descritos a seguir, mas sem saber para qual será destinado. Da mesma forma, o pesquisador principal, que será o responsável pelos procedimentos cirúrgicos, também, não saberá a qual grupo pertencerá o paciente.

No Grupo 1, o voluntário fará a ingestão de 400mg cápsula-gel de ibuprofeno ou uma cápsula-gel chamada de “Placebo” (que não tem efeito algum, por exemplo, efeito analgésico ou anti-inflamatório), após a remoção do dente siso.

No Grupo 2, o voluntário fará a ingestão de 100mg/ml solução-gotas de ibuprofeno ou um “Placebo” em solução-gotas (que não tem efeito algum, por exemplo, efeito analgésico ou anti-inflamatório) após a remoção do dente siso.

Em ambos os grupos, todos os voluntários serão instruídos a tomarem paracetamol 500 mg, de 04 (quatro) em 04 (quatro) horas, como mediação pós-operatória de suporte, caso estiverem se queixando de dor ou desconforto local.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS:

O procedimento cirúrgico, que será realizado em todos os participantes desta pesquisa, tem como riscos o de poder causar, de forma incomum e como complicação inerente a esse tipo de procedimento, desconfortos e algumas complicações, tais como: inflamação, edema (inchaço), parestesias (dormência) em região de lábio, hemorragia (sangramento) em região de boca, úlceras (“aftas”) e equimose (manchas vermelhas em face). Todos os participantes que tiverem seus terceiros molares retirados, também, poderão desenvolver infecção pós-operatória, mas caso venha a ocorrer, esta será avaliada no CEO-Centro (Centro de Especialidades Odontológicas), pelo pesquisador principal Dr. Luis Eduardo Vélez Macas e o paciente será instruído a ingerir um antibiótico sistêmico apropriado (amoxicilina 500 mg, de oito em oito horas ou outro antibiótico em casos de alergia comprovada à amoxicilina) e será devidamente monitorado. Como benefícios, muitos estudos mostram que o ibuprofeno pode diminuir a intensidade da dor após a cirurgia para remoção de terceiros molares e a realização desta pesquisa pode contribuir com o desenvolvimento de protocolos medicamentosos, que beneficiem um grande número de pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:

Todos os participantes serão avaliados, imediatamente, em 15 min, 30 min, 1h, 2h, 4h, 6h após o término da cirurgia. O retorno irá ocorrer com 7 dias de pós-operatório. As avaliações serão realizadas no ambulatório de Cirurgia Bucomaxilofacial, no complexo do Hospital Universitário Walter Cantídio e no CEO (Centro de Especialidades Odontológicas).

Os participantes que, durante o período de acompanhamento pós-operatório ou durante qualquer etapa da pesquisa, necessitarem de suporte irão contar com o apoio deste pesquisador e da equipe de Cirurgia Bucomaxilofacial para a realização de testes diagnósticos e todos os procedimentos técnicos e cirúrgicos necessários para a resolução do quadro clínico, além de acompanhamento pelo tempo que for necessário.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O (s) pesquisador (es) irá (ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico e da Escala Visual Analógica, da pesquisa etc. permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada pelo Serviço de Cirurgia e

Traumatologia Bucomaxilofacial do Hospital Universitário Walter Cantídeo e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:

Não se espera que sua participação no estudo acarrete custos para você, mas caso isso ocorra, será disponibilizada compensação financeira adicional em caso de haver gastos de tempo, transporte, creche, alimentação etc.

Caso você tenha alguma dúvida, pode procurar, a qualquer momento, o pesquisador principal deste estudo.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE:

Título da pesquisa: EFICÁCIA ANALGÉSICA E INÍCIO DE AÇÃO DE DIFERENTES FORMULAÇÕES DE IBUPROFENO NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, BOCA DIVIDIDA.

Nome do pesquisador: Luis Eduardo Vélez Macas

Endereço: Rua Delmiro de Farias, s/n, Rodolfo Teófilo.

Telefone: (19) 982584591

Horário de atendimento: de 2ª a 6ª feira, das 08h às 17h.

Se você desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa, poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará. O Comitê de Ética tem como finalidade defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará
Rua Coronel Nunes Melo, 1000.
Bairro Rodolfo Teófilo
CEP 60430-275
Fortaleza-CE
Telefone: (85) 3366 8344

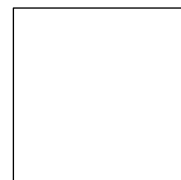
Se o (a) Sr. (a) estiver de acordo em participar desta pesquisa, deve preencher e assinar este documento, que será elaborado em duas vias: uma via deste termo ficará com o(a) Senhor(a) e a outra ficará com o pesquisador.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o (a) Sr (a). _____, portador (a) da cédula de identidade _____, declara que, após leitura minuciosa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Fortaleza-Ce., _____ de _____ de _____.



Assinatura do participante Ou Representante legal

Impressão dactiloscópica

Assinatura do Pesquisador

Anexo

Portal do Governo Brasileiro

Plataforma Brasil


Público Pesquisador Alterar Meus Dados


Luis Eduardo Vélez Macas - Pesquisador | V3.2
Sua sessão expira em: 23min 56

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA ANALGÉSICA E INÍCIO DE AÇÃO DE DIFERENTES FORMULAÇÕES DE IBUPROFENO NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, BOCA DIVIDIDA.
Pesquisador Responsável: Luis Eduardo Vélez Macas
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 19291319.7.0000.5054
Submetido em: 08/10/2019
Instituição Proponente: Departamento de Clínica Odontológica
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio


Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1359283



DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA ANALGÉSICA E INÍCIO DE AÇÃO DE DIFERENTES FORMULAÇÕES DE IBUPROFENO NO CONTROLE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES: UM ENSAIO CLÍNICO, RANDOMIZADO, BOCA DIVIDIDA.
Pesquisador Responsável: Luis Eduardo Vélez Macas
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 19291319.7.0000.5054
Submetido em: 08/10/2019
Instituição Proponente: Departamento de Clínica Odontológica
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1359283

DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 2
 - Pendência de Parecer (PO) - Versão 2
 - Documentos do Projeto
 - Comprovante de Recepção - Submis
 - Cronograma - Submissão 3
 - Declaração de Instituição e Infraestr
 - Declaração de Pesquisadores - Subn
 - Folha de Rosto - Submissão 3
 - Informações Básicas do Projeto - Su
 - Orçamento - Submissão 3
 - Outros - Submissão 3
 - Projeto Detalhado / Brochura Invest
 - TCLE / Termos de Assentimento / Ju
 - Apreciação 3 - UFC - Universidade Fed
 - Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações

LISTA DE APRECIÇÕES DO PROJETO

Apreciação °	Pesquisador Responsável °	Versão °	Submissão °	Modificação °	Situação °	Exclusiva do Centro Coord. °	Ações
PO	Luis Eduardo Vélez Macas	2	08/10/2019	17/10/2019	Aprovado	Não	