

EDUARDO CARRETERO PAPALÉO

O USO SISTÊMICO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS EM ODONTOLOGIA

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Especialização em Endodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Endodontia

Orientador: João Ferlini Filho

Porto Alegre

2012

## PROFESSOR ORIENTADOR

### **JOÃO FERLINI FILHO**

- Professor da graduação e do curso de especialização de Endodontia da UFRGS
- Professor do curso de especialização de Endodontia da ABORS
- Doutor em Endodontia USP/ Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB)
- Especialista em Endodontia UFRGS

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Major Gustavo Henrique Araújo Pereira Machado e ao Major Tiago Kanomata de Mesquita, respectivamente, Comandante e Sub-Comandante do 8º Esquadrão de Cavalaria Mecanizado, pela compreensão, consentimento e incentivo ao meu aprimoramento intelectual e profissional.

Ao professor João Ferlini Filho, quem me incentivou à pesquisa e sugeriu o tema do presente trabalho.

A professora Maria Beatriz Cardoso Ferreira pelo auxílio e paciência em esclarecer questionamentos que estavam difíceis de compreender na literatura.

Ao amigo, 1º Tenente Raoni Karpinski Gonçalves de Souza e demais oficiais do 8º Esquadrão de Cavalaria Mecanizado pelo apoio dado para que eu pudesse frequentar as aulas do curso de especialização, mesmo nos dias em que eu estava escalado para o serviço de fiscal de dia do quartel.

A bibliotecária Fernanda Handke dos Santos pelo auxílio na formatação dos quadros deste trabalho de acordo com as normas da ABNT e pela revisão do resumo em inglês.

Por fim, um agradecimento especial aos meus familiares pelo contínuo apoio ao estudo.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à Fernanda Jardim Reis pelo auxílio e motivação para a realização deste.

## RESUMO

PAPALÉO, Eduardo Carretero. **O uso sistêmico de anti-inflamatórios em Odontologia**. 56f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Endodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

Os anti-inflamatórios são medicações amplamente utilizadas na Odontologia para prevenir ou sanear os sintomas desencadeados por reações inflamatórias. Entretanto, podem provocar efeitos danosos quando mal empregados ou não monitorados por um profissional. A dor na Odontologia, na maioria das vezes, é de origem inflamatória aguda, obrigando as pessoas a procurar um profissional para tratá-las e a medicação sistêmica é prescrita como coadjuvante auxiliando os procedimentos locais. Os AINEs e os esteróides são os representantes antiflogísticos utilizados pelo cirurgião-dentista que deve ter um bom conhecimento sobre as indicações, contra-indicações, mecanismo de ação, efeitos adversos, interação com outros medicamentos e posologia para uma adequada prescrição. O uso desses fármacos está indicado quando as manifestações clínicas superam o benefício do reparo tecidual ocasionado pela inflamação.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatórios. Inflamação. Odontologia. Medicamentos Sistêmicos.

## ABSTRACT

PAPALÉO, Eduardo Carretero. **The systemic use of anti-inflammatories in odontology.** 56f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Endodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

The anti-inflammatories are medications widely used in odontology to prevent or relieve the symptoms that have been brought forth by inflammatory reactions. Nevertheless, they may provoke harmful effects when badly employed or not monitored by a professional. In most cases, pain in odontology originates from an acute inflammation. This makes people look for a professional for treatment, where the systemic medication is prescribed as a support to aid in local procedures. The NSAIDs and steroids are the antiphlogistic substitutes used by the dental surgeon who must have good knowledge about the indications, the contraindications, the mechanisms of action, the side-effects, the interaction with other medications and the dosage for an adequate prescription. The use of these medicines is indicated when clinical manifestations surpass the benefit of tissue repair brought on by the inflammation.

**Keywords:** Anti-inflammatories. Inflammation. Odontology. Systemic Medications.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COX	Ciclooxigenase
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
COX-3	Ciclooxigenase-3
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>INFLAMAÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>HISTÓRICO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS</b> .....	<b>14</b>
<b>5</b>	<b>ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES</b> .....	<b>17</b>
5.1	INDICAÇÕES.....	18
5.2	CONTRA-INDICAÇÕES.....	21
5.3	MECANISMO DE AÇÃO.....	22
5.4	EFEITOS ADVERSOS.....	26
5.5	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	30
5.6	POSOLOGIA.....	32
<b>6</b>	<b>ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES</b> .....	<b>34</b>
6.1	INDICAÇÕES.....	34
6.2	CONTRA-INDICAÇÕES.....	35
6.3	MECANISMO DE AÇÃO.....	36
6.4	EFEITOS ADVERSOS.....	37
6.5	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	38
6.6	POSOLOGIA.....	38
<b>7</b>	<b>APLICAÇÕES CLÍNICAS NA ODONTOLOGIA</b> .....	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>45</b>
<b>9</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>53</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A inflamação é uma reação do organismo frente a agentes agressores físicos, químicos ou infecciosos. Este processo é desencadeado visando delimitar a área afetada, sendo um componente indispensável para a reparação tecidual e como mecanismo de defesa. Entretanto, junto com os benefícios do processo inflamatório desencadeia-se uma série de efeitos indesejáveis (TORTAMANO, 1999; KUMMER et al., 2002).

Durante muito tempo buscou-se encontrar condutas não farmacológicas ou substâncias que aliviem esses sinais e sintomas para trazer maior conforto para os pacientes. A utilização de frio, através de aplicações de gelo, para prevenir o edema ou tratar uma região edemaciada é amplamente empregada. A crioterapia (utilização de gelo) é eficaz, simples e de fácil acesso, porém nem sempre suficiente.

Os efeitos benéficos clinicamente avaliados com o uso de medicamentos anti-inflamatórios são a diminuição da dor, edema, eritema, hipertermia local e recuperação da capacidade funcional da região lesada. Contudo, podem ocorrer alguns efeitos indesejáveis correspondentes a cada fármaco e estes devem ser monitorados. A prescrição desses medicamentos está indicada quando a morbidade da reação inflamatória suplanta os benefícios de sua ocorrência, visando ser um tratamento eficaz e seguro (WANNMACHER e FERREIRA, 2007).

O processo inflamatório pode-se diferenciar na sintomatologia quando for agudo ou crônico e, conseqüentemente, na conduta adotada pelo profissional. A dor na Odontologia, na maioria das vezes, é de origem inflamatória aguda, obrigando as pessoas a procurarem um profissional para tratá-las. Nestes casos, a medicação sistêmica auxilia como coadjuvante aos procedimentos de ordem local (ANDRADE, 2006).

Segundo Wannmacher e Ferreira (2007), os anti-inflamatórios são divididos em três grandes grupos, cada um com indicações bem definidas. Os grupos mais utilizados são os dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e esteróides. O terceiro grupo é composto por fármacos de longa duração e não são empregados na Odontologia.

Este trabalho tem como objetivo avaliar, através de revisão da literatura, a utilização de anti-inflamatórios de uso sistêmico na Odontologia.

## **2 METODOLOGIA**

A presente monografia foi realizada durante o Curso de Especialização em Endodontia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no período de abril a dezembro de 2011.

Com vistas a revisar conhecimentos sobre o uso sistêmico de anti-inflamatórios em Odontologia foi realizada uma pesquisa na literatura em livros didáticos, periódicos nacionais e estrangeiros, disponíveis na biblioteca da Faculdade de Odontologia da UFRGS, na internet no site de busca Google e nas bases de dados Medline, Lilacs e Scielo.

Os termos anti-inflamatórios, inflamação e medicamentos sistêmicos foram utilizados como palavras-chave e cruzados com Odontologia. Foi realizada a coleta de referências, onde foram selecionados somente resumos de artigos que relatassem sobre o assunto proposto.

Após uma pré-análise dos resumos foram selecionados os artigos completos. Foi realizada uma avaliação dos mesmos para a seleção daqueles dados que fossem relevantes para a inclusão no presente trabalho. Os artigos científicos e livros didáticos foram analisados e comparados entre si.

### 3 INFLAMAÇÃO

A palavra inflamação é derivada do latim *in* significando “em” associado à *flamma* que significa “fogacho” (calor e rubor) mais o sufixo ação (atividade). A inflamação é um mecanismo de defesa do organismo diante de um agente agressor, sendo um processo importante para a reparação tecidual. Pode ser causada por agentes microbiológicos, substâncias químicas, traumas físicos e em resposta a doenças auto-imunes. Esta reação é desencadeada pela liberação de mediadores químicos originados nas células migratórias e nos tecidos lesados (TORTAMANO, 1999).

Quando ocorre dano aos tecidos, a histamina é liberada pelas células lesadas, juntamente com outras substâncias humorais. Isso aumenta o fluxo sanguíneo local e a permeabilidade dos capilares adjacentes, permitindo que uma grande quantidade de líquidos e proteínas extravase para os tecidos, resultando no edema extracelular local. O resultado da inflamação é o isolamento da área da lesão do restante do organismo. Os espaços teciduais e linfáticos são bloqueados por coágulos de fibrinogênio e o isolamento da área retarda a disseminação das bactérias, microrganismos e produtos tóxicos. A intensidade do processo inflamatório é proporcional ao grau de lesão tecidual (NEDER, 2004).

De acordo com Tortamano (1999), após a agressão tecidual o organismo inicia a sua defesa através da reação inflamatória. Inicia-se a liberação de substâncias como a serotonina, prostaglandinas e enzimas proteolíticas que produzem alterações celulares e vasculares. Em seguida, ocorre vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar e migração celular. Os sinais clínicos locais são: dor, rubor, calor e edema. Os períodos mais prolongados de dor e inflamação estão relacionados às reações que resultam da formação de prostaglandinas a partir do ácido aracdônico. Estas são formadas dos fosfolípídeos das membranas celulares lesadas, através da ação da enzima fosfolipase A2 que dá origem ao ácido aracdônico. Este, ativado pela enzima cicloxigenase (COX), origina prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos. O ácido aracdônico quando ativado pela lipoxigenase dá origem aos leucotrienos. Estes são chamados assim, pois foram, inicialmente, encontrados nos leucócitos. As prostaglandinas têm este nome por terem sido identificadas, inicialmente, na próstata, onde acreditava-se que fossem produzidas e estocadas na vesícula seminal. Os tromboxanos são formados, principalmente, nas

plaquetas pela isoforma cicloxigenase-1 (COX-1) e participam da agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação vascular (HILÁRIO et al., 2006).

A COX, enzima responsável pela geração de prostaglandinas a partir do ácido aracdônico, apresenta-se sob uma forma constitutiva COX-1 e outra isoforma de forma induzida cicloxigenase-2 (COX-2) (KUMMER et al., 2002). A segunda é indetectável nos tecidos em condições fisiológicas, mas aumenta sua expressão em até 80 vezes durante a inflamação (RIBEIRO e ROSÁRIO, 2000).

De acordo com Oliani e Gil (2006), um dos eventos mais importantes do processo inflamatório é o recrutamento dos leucócitos da circulação sanguínea para os sítios da inflamação. O mecanismo para que isso ocorra é desencadeado por uma série de mediadores inflamatórios que são produzidos por células como mastócitos, macrófagos, bem como leucócitos transmigrados para o tecido inflamado. Os autores ressaltam que a resposta inflamatória é controlada pela ação de mediadores anti-inflamatórios que atuam para manter a homeostasia da resposta imunológica e prevenir a lesão tecidual.

Para Kummer et al. (2002), o processo inflamatório consiste na resposta orgânica mais precoce diante da lesão tissular ou infecção. Esse processo fisiológico envolve uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão.

De acordo com Fuschs e Wannmacher (2010), a inflamação visa acumular células sanguíneas e proteínas plasmáticas no sítio lesado, comprometidas com a defesa e o reparo. É um fenômeno essencialmente vascular que implica vasodilatação, aumento de permeabilidade capilar e migração de células do espaço intravascular para o intercelular.

Nos procedimentos odontológicos mais invasivos, a dor odontológica se constitui no componente mais importante em resposta à injúria tecidual (SOUZA et al., 2008). De acordo com Pimenta et al. (2001), a redução gradual da intensidade da dor ocorre relacionada à resolução do processo inflamatório e cicatrização da área lesada.

Segundo Müller et al. (2004), a resposta inflamatória é considerada indispensável ao processo de reparação e ressalta que, caso não ocorresse, os tecidos jamais cicatrizariam. De acordo com Andrade (2006), atualmente, existe um consenso de que a resposta inflamatória pode ser encarada como um processo de defesa do organismo. No entanto, alguns dos mecanismos inflamatórios

considerados como protetores, dependendo da intensidade, podem ser destrutivos aumentando a lesão tecidual.

## 4 HISTÓRICO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Desde a antiguidade as pessoas procuram substâncias químicas para terem melhor conforto perante a dor e a inflamação. O primeiro fato relevante remonta a 1829 com o isolamento da salicilina por Leraux. O salicilato de sódio foi utilizado para tratar a febre reumática como agente antipirético e no tratamento da gota por volta de 1875. O enorme sucesso deste fármaco levou à produção do ácido acetilsalicílico (AAS) em 1893, quando o químico alemão Felix Hoffman motivou a Bayer (Alemanha, Renânia do Norte-Vestfália, Leverkusen) a produzi-lo, patenteando-o como Aspirina®. Depois de demonstrados seus efeitos anti-inflamatórios, este medicamento foi introduzido na Medicina no final do século XIX por Dresser (CARVALHO et al., 2004; MONTEIRO et al., 2008).

De acordo com Andrade (2006), o surgimento dos anti-inflamatórios esteróides ocorreu na primeira metade do século passado. A cortisona foi empregada pela primeira vez, no tratamento da artrite reumatóide, por Phillip Hench e equipe. Essa experiência revolucionou as bases da terapêutica clínica, que proporcionou aos autores o Prêmio Nobel de Medicina em 1950.

Após alguns anos de uso constatou-se a toxicidade do AAS, principalmente intolerância gastrointestinal, e inúmeras pesquisas foram feitas para buscar fármacos alternativos com propriedades anti-inflamatórias, porém com menos efeitos adversos. Assim, em 1950, foi desenvolvido o primeiro anti-inflamatório não salicilato, a fenilbutazona. Graves efeitos adversos foram identificados associados a este fármaco, entre eles a agranulocitose, o que levou a sua retirada de circulação. Em 1963, surge a indometacina, outro medicamento não salicilato com boas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, vindo a substituir o fármaco anterior. A partir deste período, várias outras drogas com propriedades antiflogísticas foram sendo sintetizadas enfatizando melhor eficácia e menos efeitos adversos (MONTEIRO et al., 2008).

Em 1971, um renomado pesquisador chamado Sir John Vane conseguiu demonstrar que a ação anti-inflamatória da Aspirina® estava ligada a capacidade de inibir a produção de prostaglandinas, através de uma provável competição com o sítio ativo da enzima COX, obtendo o Prêmio Nobel de Medicina pela sua descoberta (CARVALHO et al., 2004). Na mesma época, Sérgio Ferreira, um pesquisador brasileiro que trabalhava com Vane levantou a hipótese de que existiam formas diferentes desta enzima. Foi somente em 1990 que se conseguiu demonstrar

que a COX é efetivamente constituída por duas isoformas distintas (COX-1 e COX-2). A partir disso, iniciaram-se inúmeras pesquisas para desenvolver AINEs seletivos de COX-2 com a intenção de diminuir a toxicidade e aumentar o efeito antiflogístico (MONTEIRO et al., 2008).

O primeiro anti-inflamatório seletivo lançado para comercialização foi o meloxicam. Atualmente, existem alguns inibidores específicos para a COX-2 como o celecoxibe e o etoricoxibe. Recentemente, novas motivações para o uso clínico e para a pesquisa foram encontradas com a descrição de uma terceira variante da enzima COX denominada de cicloxigenase-3 (COX-3), porém a sua relevância ainda necessita ser melhor investigada (CARVALHO et al., 2004; ANDRADE, 2006; BORTOLUZZI et al., 2007).

Segundo Andrade (2006), com os inibidores seletivos ou específicos da COX-2 esperava-se ter alcançado as duas qualidades ideais de um anti-inflamatório: alta eficácia e baixa toxicidade. Uma série de novos fármacos deste grupo foi lançado no mercado farmacêutico, sendo que o primeiro disponível para a comercialização foi o celecoxibe (Celebra ®) em 1999. Em seguida vieram o etoricoxibe, parecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe e lumiracoxibe, com o mesmo propósito, em diferentes apresentações e classificados como venda sob prescrição médica. Entretanto, o desenvolvimento desses fármacos não considerou outros riscos oriundos da inibição específica da COX-2. Após um tempo de uso na população, surgiram relatos de sérios eventos adversos cardiovasculares envolvendo o Vioxx ® (rofecoxibe) e o Prexige ® (lumiracoxibe), culminando com a sua retirada do mercado farmacêutico mundial entre os anos de 2004 e 2008.

Em outubro de 2008 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou nota técnica onde comunica a revisão dos achados sobre a segurança dos AINEs inibidores específicos da COX-2, cancelando o registro do lumiracoxibe (Prexige ®) e da apresentação de 120 mg do etoricoxibe (Arcoxia ®). Na mesma nota, a ANVISA comunica a restrição do uso de parecoxibe (Bextra ® IM/IV) a ambientes hospitalares, e a adequação do texto da bula do celecoxibe (Celebra ®). Ainda nesta nota, os AINEs inibidores específicos da COX-2 também foram reclassificados, de venda sob prescrição médica, para venda sob retenção de receita médica (receituário C1). Atualmente, segundo a ANVISA, os anti-inflamatórios coxibes que permanecem no mercado brasileiro são: celecoxibe (Celebra ®), etoricoxibe (Arcóxia ®), parecoxibe (Bextra ® IM/IV), rofecoxibe

(Flamadoxibe ® e Osteox ®) e valdecoxibe (Bextra ® V.O.), sendo que nenhum deles é aprovado para utilização em menores de 18 anos (BRASIL, 2008).

## 5 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

Os AINEs constituem um grupo de medicamentos que cresceu muito nas últimas décadas, devido aos benefícios proporcionados perante as mais diversas patologias. De acordo com Franco et al. (2006), são os fármacos mais comumente utilizados para o tratamento da dor e da inflamação em Odontologia. Segundo Wannmacher e Bredemeier (2004), tratam os sintomas da inflamação, porém não interferem na história natural das enfermidades. Possuem efeitos analgésico, antipirético, antitrombótico e anti-inflamatório e podem ser divididos de acordo com a sua constituição química (MÜLLER et al., 2004; ANDRADE, 2006; WANNMACHER e FERREIRA, 2007; HILÁRIO et al., 2006). Mais recentemente, foi acrescentada outra classe de fármacos a esse grupo, que possui um mecanismo de ação diferente dos demais, denominada de inibidores específicos da isoforma COX-2 da enzima COX ou simplesmente coxibes (CARVALHO et al., 2004).

No quadro abaixo aparecem as principais divisões desses fármacos, de acordo com a sua constituição química, seus principais representantes e nomes comerciais mais utilizados.

Quadro 1 – Principais representantes dos AINEs

(continua)

Nome	Nomes comerciais comuns	Dose de apresentação/ Intervalo
<b>Salicilatos</b>		
Ácido acetilsalicílico	Aspirina ® e Bufferin ®	500 mg 4/4 hs
<b>Derivados do ácido acético</b>		
Cetorolaco	Toragesic ®	10 mg 6/6 hs
Diclofenaco de Sódio	Voltaren ®	50 mg 8/8 hs
Diclofenaco de Potássio	Cataflam ®	50 mg 8/8 hs
Indometacina	Indocid ®	50 mg 8/8 hs
<b>Derivados do ácido propiônico</b>		
Cetoprofeno	Profenid ®	50 mg 6/6 hs
Ibuprofeno	Motrin ® e Advil ®	600 mg 6/6 hs

<b>Nome</b>	<b>Nomes comerciais comuns</b>	<b>Dose de apresentação/ Intervalo</b>
Naproxeno	Naprosyn ®	500 mg 12/12 hs
<b>Derivados do ácido enólico</b>		
Meloxicam	Meloxicam ®	15 mg 1/dia
Piroxicam	Feldene ®	20 mg 1/dia
<b>Sulfonanilida</b>		
Nimesulida	Nisulid ®	100 mg 12/12 hs
<b>Específicos</b>		
Celecoxibe	Celebra ®	100 ou 200 mg 1/dia
Etoricoxibe	Arcóxia ®	60 ou 90 mg 1/dia
Lumiracoxibe	Prexige ®	100 ou 400 mg 1/dia
Parecoxibe	Bextra ® IM/IV	40 mg 1/dia
Rofecoxibe	Flamacoxibe ® e Osteox	150 mg 1/dia
Valdecoxibe	Bextra ® VO	10 ou 20 mg 40 mg/dia

Fonte: JBM, 2011/ 2012

### 5.1 INDICAÇÕES

Os AINEs apresentam um amplo espectro de indicações como analgesia, anti-inflamatória, antipirética e profilaxia contra doenças cardiovasculares (WANMACHER e BREDEMEIER, 2004; BORTOLUZZI et al., 2007). A expressão antipirética é mais indicada que a palavra antitérmica, porque a primeira significa que o fármaco controla apenas o aumento patológico da temperatura e os AINEs não possuem efeito sobre a hipertermia fisiológica, como por exemplo, quando provocada pelo exercício físico. A droga padrão dos AINEs é o AAS que possui diferentes ações, de acordo com a dosagem empregada. Se prescrita entre 40 a 100 mg, possui ação antiagregante plaquetária, na dosagem de 500 a 650 mg, possui boa atividade analgésica, e quando empregada entre 4 a 5 gramas diárias, obtém-se uma atividade anti-inflamatória desse composto (ANDRADE, 2006).

Segundo Fattah et al. (2005), existe uma divergência na literatura sobre a segurança da utilização do AAS antes ou após procedimentos cirúrgicos. Seu

mecanismo de ação é semelhante ao dos AINEs convencionais, possuindo a peculiaridade de inativar a enzima COX de maneira irreversível, enquanto os outros atuam de forma reversível.

De acordo com Carvalho et al. (2004), o AAS é uma importante alternativa para o tratamento profilático de doenças de elevado risco tromboembólico, como o infarto do miocárdio, beneficiando-se do mecanismo anti-COX-1, pela prevenção da agregação plaquetária. Este efeito é importante em procedimentos cirúrgicos quando os pacientes em uso crônico dessa droga apresentam maior risco de sangramento durante e após a cirurgia. Como a inibição da enzima COX ocorre durante toda a vida da plaqueta, que corresponde de 7 a 10 dias, recomenda-se suspender o uso da droga pelo menos uma semana antes do procedimento, a menos que o risco-benefício justifique o contrário.

Para Wannmacher e Ferreira (2007), o AAS inibe a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento, quando utilizado em baixas dosagens. Entretanto, seu emprego pós-operatório não aumenta a tendência hemorrágica, com exceção dos pacientes que usam anticoagulantes ou agentes trombolíticos.

Segundo Madan et al. (2005), a maioria dos procedimentos em cirurgia oral podem ser realizados com segurança sem parar sua administração. O autor destaca que a hemorragia oriunda pelo uso dessa medicação pode ser controlada com intervenções locais e evita-se o risco de complicações mais graves para o paciente, caso o tratamento seja interrompido.

De acordo com Daniel et al. (2002), o AAS é o único AINE indicado para a prevenção e o tratamento de doenças tromboembólicas, sendo considerado droga padrão entre as diversas substâncias utilizadas para essa finalidade. Estes medicamentos são frequentemente associados a maiores riscos de complicações pós-operatórias e durante a intervenção, devido à dificuldade em controlar o sangramento. Segundo o autor, muitos estudos recomendam que o paciente pare de tomar AAS pelo período correspondente a vida útil das plaquetas que é de 7 a 10 dias. Nestas situações, deve-se encaminhar o paciente para o cardiologista requisitando a possibilidade de interromper o tratamento. Entretanto o mesmo autor destaca que esta conduta pode expor o paciente a grandes complicações com o potencial de morbidade significativa e afirma que na maioria dos procedimentos cirúrgicos orais consegue-se obter hemostasia satisfatória com procedimentos locais.

Segundo Ardekian et al. (2000), pacientes que recebem AAS para prevenir a formação de coágulos no sangue podem estar sujeitos a formação de êmbolos, caso o tratamento seja interrompido. Em procedimentos cirúrgicos orais as medidas locais como compressão com gazes e a sutura cuidadosamente realizada são suficientes para obter-se uma hemostasia aceitável. O autor afirma que muitos pacientes oferecem resistência em interromper o tratamento medicamentoso, pois renovam-se os riscos de complicações cardiovasculares. Ardekian et al. (2000), sugere a manutenção da terapia farmacológica durante o período pré-operatório, pois recentes estudos fornecem evidências que o sangramento indesejado pode ser controlado pelo profissional e não expõe o paciente a complicações de maior gravidade.

O uso de medicamentos coxibes deve ser indicado, somente, para pacientes com significativo risco aumentado de sangramento gastrointestinal e sem risco simultâneo de doença cardiovascular. A ação analgésica e anti-inflamatória dos inibidores seletivos ou específicos da COX-2 não é superior do que aquela apresentada pelos outros AINEs (GAUJAC et al., 2005; ANDRADE, 2006). Para Hilário et al. (2006), os inibidores seletivos da COX-2 são indicados para os pacientes que apresentam efeitos adversos comprovadamente relacionados aos AINEs convencionais, como a intolerância gástrica.

De acordo com Wannmacher e Bredemeier (2004), os AINEs inibidores específicos de COX-2 estão indicados para pacientes acima de 75 anos, pois são mais propensos às reações digestivas e nos indivíduos que possuem antecedentes de úlcera ou hemorragia no trato gastrointestinal induzida por AINEs convencionais. Os autores citam o alto custo desses medicamentos como uma grande desvantagem.

Segundo Monteiro et al. (2008), o emprego dos anti-inflamatórios inibidores específicos da COX-2 pode ser questionável, pois a eficácia é similar a dos AINEs convencionais, o custo é mais alto e possui menor segurança cardiovascular. Por esses motivos deve-se evitar o seu uso como medicamentos de primeira escolha.

A prescrição de inibidores específicos da COX-2, no âmbito da Odontologia, está restrita a pacientes com risco comprovado de sangramento gastrointestinal e sem risco simultâneo de comprometimentos cardiovasculares, incluindo a hipertensão (WANNMACHER e BREDEMEIER, 2004). Além disso, a ação

analgésica e anti-inflamatória desses fármacos não é superior àquela apresentada pelos outros AINEs (GAUJAC et al., 2005; BORGATTO et al., 2010).

## 5.2 CONTRA-INDICAÇÕES

Borgatto et al. (2010), destaca que os cirurgiões-dentistas devem realizar a anamnese cuidadosamente e possuir o conhecimento sobre as contra-indicações da prescrição de alguns anti-inflamatórios como na gestação e para pacientes que fazem uso de medicação anti-hipertensiva.

Armonia e Rocha (2010), afirmam que quanto maior a atividade anti-inflamatória dos AINES, maior será a retenção hídrica e de sódio. Por este motivo, estes medicamentos são contra-indicados para pacientes hipertensos. Os mesmos autores referem que estes fármacos provocam grande irritação gástrica por interferirem na formação de prostaglandinas fisiológicas e devem ser evitados em pessoas com problemas gástricos.

Monteiro et al. (2008), cita entre os principais fatores de risco causadores de úlceras gastrintestinais pelo uso de AINEs: idade avançada, história de úlcera, uso concomitante de corticosteróide e altas doses de AINEs. O mesmo autor relata o tabagismo e o uso de álcool como possíveis fatores associados.

Os AINEs convencionais devem ser evitados em pacientes com defeitos plaquetários prévios e pessoas com trombocitopenia, sendo que os AINEs seletivos da COX-2 são uma alternativa segura para esses pacientes. O mesmo autor refere que os AINEs devem ser suspensos no período pré-operatório por um tempo equivalente a quatro ou cinco vezes o tempo de meia vida do fármaco (MONTEIRO et al., 2008).

Wannmacher e Ferreira (2007), ressaltam que no caso de infecções a reação inflamatória representa um mecanismo de defesa imunitária, não justificando o uso de medicações anti-inflamatórias. Nesse caso, deve ser utilizada a quimioterapia antimicrobiana específica, associada a analgésicos para alívio temporário da dor.

Segundo Andrade (2006), a prescrição de anti-inflamatórios inibidores específicos da COX-2 devem ser contra-indicados nas seguintes situações: pacientes com hipertensão arterial, pessoas sob tratamento com aspirina como antiagregante plaquetária e pacientes com história de infarto do miocárdio e angina, devido ao risco aumentado de trombose, especialmente em idosos. Hilário et al.

(2006), afirma que não há estudos que demonstram a segurança da utilização dos inibidores específicos da COX-2 em pacientes menores de 18 anos.

De acordo com Carvalho et al. (2004), a eficácia na terapia analgésica e anti-inflamatória dos coxibes é similar aos AINEs convencionais e possuem um custo mais alto e menor segurança cardiovascular. A prescrição desses medicamentos deve ser restrita a pacientes com alto risco gastrointestinal, sendo contra-indicada na doença coronariana e cerebrovascular estabelecida.

Os AINEs devem ser evitados para pacientes gestantes, principalmente no último mês da gravidez, devido à possibilidade de prolongamento de trabalho de parto, sangramento materno, fetal ou neonatal, além do fechamento prematuro do ducto arterial do feto, alterações na circulação pulmonar e redução do fluxo sanguíneo renal (ANDRADE, 2006; WANNMACHER e FERREIRA, 2007). Caso sejam muito necessários, o AAS é provavelmente o mais seguro, pois não está associado a efeitos teratogênicos, todavia deve ser suspenso antes do tempo previsto para o parto (OLIVEIRA FILHO, 2005; WANNMACHER e FERREIRA, 2007).

A indometacina e o diclofenaco são AINEs que possuem comprovado efeito sobre o canal arterial do feto, estando documentada a constrição deste, associada à insuficiência cardíaca grave e aumento da morbidade. A proporção de fetos que apresentam constrição do canal arterial aumenta com a idade gestacional, na qual a medicação com o uso de AINEs é empregada, chegando a 100% a partir de 34 semanas de gestação. Este estado de constrição é revertido com a interrupção do uso, mas ainda assim, pode haver problemas para o feto (LOPES et al., 2010).

Lopes et al. (2010), destaca que muitos médicos desconhecem o risco potencial para a circulação fetal do uso dos anti-inflamatórios na gestação. Existem também profissionais que sabem do risco da prescrição desses fármacos, porém quando se deparam com uma gestante com quadro de dor intensa, consideram como se fosse apenas teórica a possibilidade da ocorrência de constrição do canal arterial. O autor conclui que muitos médicos subestimam a possibilidade da ocorrência desse efeito adverso pelo uso desse tipo de medicação.

### 5.3 MECANISMO DE AÇÃO

Os AINES têm ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética, atuando como supressores de prostaglandinas nos nociceptores periféricos, através do bloqueio da

enzima COX. Sua ação anti-inflamatória é decorrente da redução de prostaglandinas, que estão associadas à vasodilatação, diminuindo assim a formação do edema (OLIVEIRA et al., 2009). De acordo com Monteiro et al. (2008), os AINEs reduzem, mas não eliminam completamente os sinais e sintomas inflamatórios.

Os efeitos terapêuticos e adversos dos AINEs resultam da inibição da enzima COX, que está vinculada na patogênese da dor de origem inflamatória por catalisar a síntese de prostanóides (prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos). Esses fármacos reduzem a síntese de prostaglandinas, diminuindo a intensidade do processo inflamatório (MARTINEZ et al., 2004; BORTOLUZZI et al., 2007; ARMONIA e ROCHA, 2010).

As prostaglandinas estão envolvidas em diversos processos fisiológicos e patológicos, como por exemplo, vasodilatação ou vasoconstrição; contração ou relaxamento da musculatura brônquica e uterina; hipotensão; ovulação; aumento do fluxo sanguíneo renal; proteção da mucosa gástrica; regulação do fluxo sanguíneo gástrico e modulação da função plaquetária (CARVALHO et al., 2004).

De acordo com Dotto e Antoniazzi (2002) e Monteiro et al. (2008), as prostaglandinas são originadas do ácido aracdônico, encontrando-se presente em todos os tecidos animais e exercendo várias funções. A COX catalisa as etapas sequenciais de síntese dos prostanóides (prostaglandinas e tromboxanos) e as lipoxigenases transformam o ácido aracdônico em leucotrienos e outros compostos. Os leucotrienos aumentam a permeabilidade vascular e atraem os leucócitos para o sítio da lesão. As prostaglandinas têm ação vasodilatadora, sensibilizam os nociceptores (hiperalgesia) e estimulam os centros hipotalâmicos de termoregulação. Os tromboxanos, predominantes nas plaquetas, causam efeitos contrários como vasoconstrição e agregação plaquetária.

O AAS é aproximadamente 166 vezes mais potente como inibidor da COX-1 em relação à COX-2. Este medicamento inibe irreversivelmente a isoenzima COX-1, o que leva à inibição plaquetária completa pelo tempo de vida das plaquetas. Os outros AINEs convencionais causam a inibição variável da COX-1 e COX-2 e provocam inibição plaquetária reversível. Já os medicamentos inibidores específicos da COX-2 não têm propriedades antitrombóticas, pois as plaquetas são expressas pela COX-1 (BATLOUNI, 2010).

A enzima COX existe em pelo menos duas formas distintas e possuem origens e funções diferentes. A COX-1 está presente nas células em condições fisiológicas e regula uma série de atividades, enquanto a COX-2 é induzida por condições patológicas como a resposta inflamatória (KOZLOWSKI JUNIOR, 2002). A COX-1 é essencial para a manutenção do estado fisiológico normal de muitos tecidos, incluindo a proteção da mucosa gastrintestinal, controle do fluxo sanguíneo renal, hemostasia, funções pulmonares, do sistema nervoso central, cardiovasculares e reprodutivas. A COX-2, induzida na inflamação por vários estímulos, origina prostaglandinas indutoras que contribuem ao desenvolvimento do edema, rubor, febre e hiperalgesia (BATLOUNI, 2010).

Os AINEs atuam inibindo as enzimas COX-1 e COX-2, que produzem prostaglandinas. Estas, produzidas pela COX-1 têm função de proteção tecidual em alguns sítios, como por exemplo, renais e gastrintestinais (por isso os efeitos adversos relacionados a danos nesses tecidos). Enquanto isso, a COX-2 age em locais de inflamação, onde as prostaglandinas ajudam a promover a reação inflamatória (WANNMACHER e BREDEMEIER, 2004; BORTOLUZZI et al., 2007).

Segundo Carvalho (2007), com a descoberta de duas isoformas da enzima COX atribuiu-se funções distintas para as mesmas. A COX-1 catalisaria a síntese das prostaglandinas constitutivas que se expressam em uma variedade de tecidos com atividades fisiológicas bem conhecidas. Entre essas, podem ser citadas a proteção da mucosa do trato digestivo, controle de fluxo sanguíneo renal e hemostasia. A COX-2 catalisaria a síntese das prostaglandinas indutivas que aparecem principalmente em resposta a estímulos inflamatórios e contribuem para o desenvolvimento do edema, hiperalgesia e febre. No entanto, mais recentemente, ficou comprovado que não existe uma divisão tão precisa nas atividades das duas isoformas. A COX-1 parece ter também uma função significativa nas inflamações e a COX-2 se expressa constitutivamente em vários órgãos.

De acordo com Kummer et al. (2002), há evidências recentes da presença de COX-2 em determinados tecidos, colocando em discussão se o uso de agentes específicos para esta isoforma, realmente, possuem vantagens sobre os AINEs convencionais.

A COX-2 é expressa constitutivamente no cérebro, rins, ossos e, provavelmente, no sistema reprodutor feminino. Recentemente, foi descoberta uma variante do gene da COX-1, denominada como COX-3. Essa parece ser expressa

em altos níveis no sistema nervoso central e pode ser encontrada também na aorta e no coração. A COX-3 é seletivamente inibida por drogas analgésicas e antipiréticas, como o paracetamol e a dipirona, sendo potencialmente inibida por alguns AINEs. A relevância desta isoforma ainda não está clara (MONTEIRO et al., 2008).

Segundo Carvalho et al. (2004), a COX-3, possivelmente uma variante da COX-1, encontra-se distribuída principalmente no córtex cerebral, medula espinhal e coração, sendo mais sensível ao acetaminofen do que a COX-1 e a COX-2. Esta isoforma necessita ser melhor estudada, entretanto já postula-se que a inibição da COX-3 pode representar o mecanismo central primário pelo qual as drogas analgésicas e antipiréticas desenvolvem suas atividades de redução da dor e da febre.

Andrade (2006), classifica as drogas em 3 grupos, baseado na ação farmacológica nas isoformas COX-1 e COX-2. Como inibidores não seletivos (inibem COX-1 e COX-2) cita alguns fármacos como o AAS, piroxicam, ibuprofeno e diclofenaco e os denomina de AINEs convencionais. Como inibidores seletivos (preferencialmente a COX-2), exemplifica através da nimesulida e o meloxicam. No grupo de inibidores específicos (inibem quase que exclusivamente a COX-2), destaca o celecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe.

Segundo Pesce (1988), o diclofenaco é um dos fármacos não esteróides mais utilizados e relata que seu mecanismo de ação consiste na inibição da biossíntese das prostaglandinas e discreta ação inibidora da agregação plaquetária. Caracteriza-se pela rápida instalação do efeito analgésico e cita como nomes comerciais mais comumente utilizados o Voltaren® e o Cataflam®.

A nimesulida, diferentemente dos outros AINEs, inibe a função leucocitária e atua muito pouco sobre a síntese de prostaglandinas (WANNMACHER e FERREIRA, 2007). De acordo com Kummer et al. (2002), dois agentes seletivos preferencialmente pela COX-2 são o meloxicam e a nimesulida. Para estes compostos têm sido difícil atribuir relação de segurança gastrointestinal quando comparados com os AINEs convencionais, pois as doses terapêuticas dessas drogas, também resultam em redução na atividade da COX-1.

Com a descoberta da COX-2, foi possível desenvolver drogas seletivas que reduzem a inflamação sem afetar a COX-1, protetora do estômago e dos rins, originando uma nova geração de anti-inflamatórios conhecidos como inibidores

específicos da COX-2 (CARVALHO et al., 2004). Estes inibem apenas esta isoforma, que atua no processo inflamatório, motivo pelo qual não causam os mesmos efeitos adversos dos AINEs convencionais. Entretanto, eles são medicamentos relativamente novos e seus efeitos adversos ainda não estão bem definidos, sendo que problemas cardiovasculares têm sido relatados (WANNMACHER e BREDEMEIER, 2004).

Devido a existência de duas isoformas distintas da COX, a indústria farmacêutica passou a desenvolver medicamentos que tivessem uma seletividade maior pela COX-2, denominados coxibes, pelo sufixo em comum na nomenclatura dessas drogas. A expectativa seria manter a eficácia anti-inflamatória, porém com o mínimo de interferência nos processos fisiológicos normais. Entretanto, sérios efeitos adversos foram reportados e atribuídos a esses novos fármacos (FRANCO et al., 2006).

#### 5.4 EFEITOS ADVERSOS

A ação dos AINEs consiste na inibição da enzima COX que está associada à produção de prostaglandinas. Estas possuem muitas funções importantes entre as quais destacam-se: citoproteção da mucosa gástrica, por inibirem a secreção ácida; aumento do fluxo sanguíneo e promoção da produção de muco no trato gastrintestinal; aumento da filtração glomerular nos rins e ação vasodilatadora (FRANCO et al., 2006; HILÁRIO et al., 2006).

A COX-1 produz vários tipos de prostaglandinas que são fundamentais para proteger a mucosa gástrica dos efeitos corrosivos do ácido estomacal, bem como para manter a condição saudável da mesma. As chances de ocorrência de úlcera ou sangramento aumentam com a utilização de altas doses ou uso prolongado do AINE, administração concomitante de corticosteróides, tabagismo, álcool e idade avançada (MONTEIRO et al., 2008; BATLOUNI, 2010).

Os anti-inflamatórios do tipo salicilatos são bastante eficazes como analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios, porém o uso por períodos prolongados é limitado em muitos pacientes por desenvolverem efeitos gastrintestinais desagradáveis como dor abdominal, sangramento, úlcera e perfuração gástrica (CARVALHO et al., 2004).

Segundo Monteiro et al. (2008), todos os AINEs têm a tendência de causar efeitos adversos gastrintestinais, entretanto, destaca que estes efeitos ocorrem,

geralmente, após um longo período de uso. Cuidados simples como a administração com as refeições podem minimizar os sintomas. O mesmo autor afirma que mesmo a administração intramuscular ou intravenosa dos AINEs pode causar úlceras gástricas ou duodenais.

Para Fuchs e Wannmacher (2010), torna-se necessário não utilizar ou suspender o uso de AINEs quando os benefícios são suplantados por efeitos gastrintestinais, cuja morbidade comprometa a qualidade de vida.

A reação alérgica é um estado de hipersensibilidade do organismo, adquirido pela exposição primária a um determinado tipo de antígeno, cujo contato posterior pode produzir uma reação exacerbada. Os fatores de risco para ocorrer uma reação alérgica são a predisposição genética, idade do paciente, história das reações cruzadas e potência do fármaco. As possíveis reações alérgicas causadas pelos AINEs incluem reações cutâneas, envolvendo urticária e edema e reações cruzadas respiratórias como a asma. Estas alergias podem ocorrer pela inibição da enzima COX (OLIVEIRA et al., 2009).

A nimesulida, quando utilizada nas doses habituais, é um fármaco relativamente seguro e sem efeitos sobre a asma. Os anti-inflamatórios inibidores seletivos da COX 2, nimesulida e meloxicam, provocam menos efeitos adversos gástricos e renais (RIBEIRO e ROSÁRIO, 2000).

Segundo Oliveira et al. (2009), os AINEs convencionais são inibidores das isoformas COX-1 e COX-2, sendo que a inibição da primeira pode gerar efeitos indesejáveis no aparelho digestivo, fígado, rins e de coagulação sanguínea. A nimesulida e o meloxicam fazem parte da primeira geração de AINEs seletivos para a COX-2 e reduziram bastante os efeitos adversos causados pela inibição da COX-1. O meloxicam atua inibindo, preferencialmente, a COX-2 mantendo um bloqueio parcial da COX-1 (HILÁRIO et al., 2006).

De acordo com Bortoluzzi et al. (2007), o principal efeito adverso dos AINEs convencionais ocorrem a nível gastrintestinal. Os coxibes foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir a incidência destas sérias complicações e o celecoxibe foi a primeira droga deste grupo comercializada a partir de 1999. Entretanto, estudos posteriores sobre o emprego desse grupo farmacológico, indicam graves efeitos cardiovasculares, aparentemente quando administrados por um longo período.

Segundo Batlouni (2010), os inibidores específicos da COX-2 podem ocasionar importantes efeitos adversos como aumento de risco de infarto do

miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hipertensão arterial. O autor enfatiza que o risco desses efeitos adversos são maiores em pacientes com história prévia de doença cardiovascular ou com alto risco para desenvolvê-la. Nesses pacientes, o uso de inibidores da COX-2 deve ser limitado àqueles para os quais não há alternativa apropriada e, mesmo assim, somente em doses baixas e pelo menor tempo necessário.

Para Andrade (2006) e Souza et al. (2008), o uso preemptivo de AINEs inibidores específicos da COX-2 em cirurgias orais não acarretam danos ao sistema cardiovascular, pois os riscos estão relacionados à dose e ao tempo de uso desses medicamentos.

Batlouni (2010), destaca que a ausência de seletividade para a isoenzima COX-2 não elimina completamente o risco de eventos cardiovasculares, de modo que todos os fármacos do largo espectro dos AINEs somente devem ser prescritos após a consideração de que os benefícios superam os riscos de efeitos indesejáveis.

Para Andrade (2006), mesmo que os riscos cardiovasculares dos fármacos inibidores específicos da COX-2 estejam sendo divulgados com maior transparência, ainda não foram avaliados de forma adequada em estudos de longa duração.

Os AINEs inibidores específicos da COX-2 apresentam importantes efeitos adversos e são fármacos com custo financeiro elevado (até 3 vezes mais que os AINEs convencionais) para o tempo empregado na terapêutica odontológica (FRANCO et al. 2006). Os efeitos danosos cardiovasculares podem ser comprovados com a retirada, em 2004 pela indústria Merck, de um de seus medicamentos mais vendidos, o rofecoxibe (Vioxx®) (GAUJAC et al. 2005). Efeitos adversos ao sistema renal, semelhantes aos AINEs convencionais, têm sido relatados pelo uso dessas drogas, pois descobriu-se recentemente que a isoforma COX-2 também se encontra constitutivamente nos rins e contribui para o adequado funcionamento desses órgãos (GAUJAC et al., 2005 e FRANCO et al., 2006).

Segundo Gaujac et al. (2005) e Carvalho (2007), os AINEs convencionais exercem efeitos adversos principalmente no trato digestivo e nos rins. De acordo com o autor, a ação terapêutica dessas medicações ocorre principalmente devido à inibição da COX-2, enquanto os efeitos indesejáveis estão relacionados com a inibição da COX-1.

Wannmacher e Bredemeier (2004), relatam alguns estudos em que persistem lesões renais, mesmo com o uso de inibidores específicos da COX-2. Os autores referem que estes fármacos são seguros para pacientes asmáticos sensíveis ao AAS e ressaltam que o celecoxibe e o valdecoxibe são sulfonamidas, devendo ser evitados em pacientes alérgicos às sulfas.

Bortoluzzi et al. (2007), enfatiza que os principais efeitos adversos da terapia anti-inflamatória ocorrem após um longo período de uso. Em Odontologia, a administração desses fármacos possui embasamento científico para serem utilizados por um período máximo de 5 dias, o que raramente desencadeia efeitos indesejáveis em indivíduo saudáveis. O autor resalta que efeitos adversos nos rins podem ocorrer, no início do tratamento, com essa medicação e são similares entre os grupos de AINEs.

Para Monteiro et al. (2008), a inibição de prostaglandina pode provocar efeitos adversos e entre eles destaca a gastrite, disfunção plaquetária, comprometimento renal e broncoespasmo. O efeito antitrombótico ocorre pelo bloqueio da COX-1, ao inibir a produção do tromboxano.

Segundo Martinez et al. (2004), o uso de AINEs inibi a produção de tromboxanos e diminui a adesividade plaquetária, aumentando o sangramento durante o procedimento cirúrgico.

Os AINEs podem induzir insuficiência renal, insuficiência hepática e problemas pulmonares, embora a incidência destes dois últimos seja muito rara. Existem referências de trabalhos sobre os efeitos dos AINEs no sistema nervoso central, incluindo meningite asséptica, psicose e disfunção cognitiva. Estes dois últimos são mais comuns em pacientes idosos, particularmente com o uso da indometacina. O autor relata, também, que várias reações de pele podem ocorrer com o uso de AINEs, sendo urticária a mais comum (MONTEIRO et al., 2008).

Segundo Carvalho et al. (2004), o uso de inibidores específicos da COX-2 pode provocar alguns efeitos adversos severos como: maior risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio; angina instável; trombos cardíacos; ataques isquêmicos e morte súbita. Alguns estudos sugerem que a presença da COX-2 é essencial para o início do fechamento do canal arterioso do feto durante a gravidez, o que levanta a hipótese que o uso materno dos inibidores específicos da COX-2 pode determinar a elevação da incidência de canais arteriosos com formação incompleta após o nascimento. Outros efeitos adversos

podem ser observados com o uso desses medicamentos, entre eles a urticária, cefaléia, alergia e insuficiência renal.

Como a reação inflamatória é parte do processo necessário para reconstituição do tecido lesado, um retardo na cura das lesões também é sugerido por alguns trabalhos. Existem mais de 50 tipos de anti-inflamatórios no mercado, porém nenhum deles é considerado ideal, devido aos efeitos adversos que podem ocasionar como distúrbios gastrintestinais, hepáticos e renais (WANNMACHER e BREDEMEIER, 2004).

## 5.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O crescente número de novas drogas e o consumo aumentado pela população, devido a maior longevidade, contribui para que o cirurgião-dentista deva estar permanentemente atualizado sobre as interações medicamentosas para evitar possíveis efeitos indesejáveis. O profissional que prescreve medicamentos é responsável por potenciais interações que podem ocorrer entre os medicamentos prescritos e os que já são utilizados pelos pacientes (BERGAMASCHI et al., 2007).

Segundo Armonia e Rocha (2010), as penicilinas não devem ser prescritas com AAS, pois pode ocorrer aumento do efeito farmacológico dos medicamentos. O mesmo autor ressalta que os medicamentos absorvidos no estômago têm o seu efeito diminuído quando o paciente ingere antiácidos.

De acordo com Andrade (2006), deve-se evitar a prescrição de AINEs para pacientes diabéticos que utilizam hipoglicemiantes orais, pois ambas as drogas podem competir pelo mesmo sítio de ligação às proteínas plasmáticas, o que pode acarretar um quadro de hipoglicemia. O autor recomenda trocar informações com o médico do paciente para utilizar esses fármacos.

Dotto e Antoniazzi (2002), destacam que pode ocorrer interações medicamentosas entre o uso de AINEs e drogas anti-hipertensivas como o captopril, enalapril, furosemida, hidroclorotiazida, propranolol e atenolol. O mecanismo de ação das drogas anti-hipertensivas depende, pelo menos em parte, da maior síntese de prostaglandinas renais, que modulam a vasodilatação, filtração glomerular e secreção tubular de sódio e água. Ao inibir a produção de prostaglandinas, os AINEs podem interferir nessa modulação fisiológica e predispor ao aumento da pressão arterial.

De acordo com Borgatto et al. (2010), os AINEs podem alterar a eficácia dos anti-hipertensivos, elevando a pressão arterial em pacientes hipertensos, com maior prevalência em pacientes idosos com esta patologia.

Para Borgatto et al. (2010), pacientes que fazem uso de diuréticos para tratamento da hipertensão arterial, podem ter seu efeito diminuído quando ministrados concomitantemente aos inibidores específicos da COX-2. Alguns AINEs como o AAS e a indometacina provocam redução do efeito anti-hipertensivo, devido à diminuição da síntese de prostaglandinas. O autor afirma que grande parte dos cirurgiões-dentistas desconhecem esse tipo de interação medicamentosa, podendo prejudicar o tratamento anti-hipertensivo de seus pacientes.

Para Andrade (2006), os AINEs são inibidores reversíveis (exceto o AAS) da síntese dos tromboxanos das plaquetas, o que diminui a agregação plaquetária. O autor afirma, também, que por possuírem alto grau de ligação às proteínas do plasma, podem competir com os anticoagulantes por esta ligação, o que pode potencializar seus efeitos. Esses fatores podem aumentar o risco de hemorragia durante ou após o procedimento cirúrgico odontológico.

Segundo Wannmacher e Ferreira (2007), não deve-se utilizar anti-inflamatórios juntamente com antibióticos em processos infecciosos, pois a inflamação está instalada para defender o organismo, evidenciando a lesão e limitando o processo. Os autores enfatizam que nos casos de infecções, estas devem ser tratadas com antimicrobianos.

De acordo com Bergamaschi et al. (2007), os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas e tromboxanos e, dessa forma, possíveis interações podem ocorrer com medicamentos que dependem de níveis séricos desses mediadores químicos. A maioria dos anti-hipertensivos necessita das prostaglandinas renais para exercerem o seu mecanismo de ação, o que pode ser diminuído com a administração concomitante de AINEs. Os efeitos de fármacos anticoagulantes como a varfarina e a heparina são aumentados pelo uso destas drogas, podendo elevar o risco de hemorragias. A associação dos AINEs à aspirina pode potencializar os efeitos irritantes sobre a mucosa gástrica e, provavelmente, a inibição plaquetária. O autor enfatiza que a prescrição de AINEs em Odontologia é por um curto período, não ultrapassando 4 dias, o que reduz as chances de interações com outro fármaco.

A associação entre dois AINEs resulta em menores concentrações de um deles, não trazendo benefícios. Deve-se evitar o uso simultâneo entre álcool e AAS, pois esta interação pode aumentar os danos gastrintestinais (WANNMACHER e FERREIRA, 2007).

## 5.6 POSOLOGIA

Segundo Andrade (2006), quando os procedimentos forem eletivos, a dose inicial deve ser administrada 1 hora antes por via oral. Após a intervenção, os medicamentos devem ser utilizados em função de sua meia vida plasmática. O autor relata que a dor pós-operatória decorrente de procedimentos odontológicos atinge o seu ápice entre 6 a 8 horas após a cirurgia e o edema inflamatório, após 36 horas. Com base nesse relato, a duração do tratamento anti-inflamatório deve perdurar por um período de 2 a 3 dias e o autor enfatiza que a prescrição dos AINEs em Odontologia, por um período superior a 5 dias não possui base científica.

De acordo com Martinez et al. (2004), consegue-se prevenir a dor após procedimentos cirúrgicos odontológicos com grande eficácia administrando AINEs no pré-operatório. Para Andrade (2006) e Souza et al. (2008), os anti-inflamatórios inibidores específicos da COX-2 também possuem boa atividade analgésica no pós-operatório quando utilizados de maneira preemptiva.

De acordo com Franco et al. (2006), os AINEs inibidores específicos da COX-2 foram inicialmente idealizados para a terapêutica de doenças crônicas, como por exemplo, artrose e reumatismo. Na terapêutica odontológica, a utilização desses fármacos é preconizada por um período máximo de 48 horas, abrangendo o pico de dor (em torno de 12 horas) e o pico da inflamação (36 horas). O autor afirma que não há evidências de benefícios maiores com a utilização dos coxibes em Odontologia.

Segundo Wannmacher e Ferreira (2007), a duração de emprego de anti-inflamatórios não excede 3 a 5 dias, pois após este período, o processo inflamatório diminui. A diminuição da dor, vermelhidão, edema e capacidade funcional da área lesada, são medidas de eficácia dos AINEs.

De acordo com Souza Júnior et al. (2009), quanto maior a frequência de ingestão do fármaco, menor é o comprometimento do paciente em seguir a terapêutica prescrita, devido ao maior número de vezes em que o paciente deve ingerir o medicamento, facilitando o seu esquecimento. A mesma regra se aplica ao

período de tempo devendo-se dar preferência para as drogas que necessitam ser usadas pelo período mais curto possível. O mesmo autor afirma que o profissional deve investir alguns instantes da consulta informando e esclarecendo o paciente sobre o esquema posológico, garantindo uma maior adesão do mesmo ao tratamento.

## 6 ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTERÓIDES

Os fármacos esteróides são também denominados corticóides ou corticosteróides e são hormônios sintéticos que mimetizam as ações do cortisol endógeno, secretado pela zona cortical da glândula adrenal (FATTAH et al., 2005; WANNMACHER e FERREIRA, 2007). São utilizados na terapia anti-inflamatória e imunossupressora em variadas patologias e possuem ampla experiência de uso na população, desde a primeira metade do século XX, tendo seus efeitos amplamente relatados (ANDRADE, 2006).

Quadro 2 – Principais representantes esteróides

Nome	Nomes comerciais comuns	Dose de apresentação
Betametasona	Celestone ® e Diprospan ®	0,5 ou 2 mg ou 0,5 mg/ml
Dexametasona	Decadron ®	0,5 ou 0,75 ou 4 mg
Hidrocortisona	Hidrocortex ®	100 ou 500 mg
Prednisolona	Prednisolona ®	5 ou 20 mg
Prednisona	Meticorten ®	5 ou 20 mg
Triamcinolona	Omcilon-A Orabase ®	Bisnaga com 10 g

Fonte: JBM, 2011/ 2012

### 6.1 INDICAÇÕES

Lamey e Lewis (2000), relatam a utilização terapêutica de anti-inflamatórios esteróides nas seguintes patologias da cavidade oral: aftas recorrentes, líquen plano, pênfigo e penfigóide. Os mesmos autores referem que a terapia com corticosteróides promove um crescimento de candida, podendo desencadear uma infecção bucal persistente por este agente. Como alternativa de atenuar a proliferação deste microrganismo, o autor sugere que os pacientes bochechem água após o uso desse medicamento para diminuir a retenção do esteróide dentro da orofaringe.

Andrade (2006), recomenda o uso de fármacos esteróides para pacientes gestantes que necessitam do uso de uma droga anti-inflamatória. O autor indica a prescrição de betametasona ou dexametasona, numa dose única de 2 a 4 mg e

afirma que estes medicamentos não apresentam maior risco de teratogenicidade em humanos.

Segundo Andrade (2006), a betametasona e a dexametasona são os corticosteróides de escolha para uso odontológico, por via sistêmica, por apresentarem uma potência de ação até trinta vezes maior que a hidrocortisona, droga padrão do grupo.

Para Fattah et al. (2005), em Odontologia, os corticóides estão indicados no controle de processos inflamatórios agudos, como por exemplo, traumas pós-cirúrgicos e ulcerações bucais auto-imunes.

De acordo com Dotto e Antoniazzi (2002), como foi visto no capítulo anterior, os AINEs estão contra-indicados, nos casos em que há necessidade de controlar o edema e a dor inflamatória aguda, em pacientes hipertensos, que fazem uso de drogas anti-hipertensivas, devido às interações malélicas entre esses medicamentos. O autor indica como alternativa o uso de um corticosteróide de ação prolongada como a betametasona ou a dexametasona, em dose única de 4 mg como protocolo alternativo.

Em pacientes diabéticos adultos com a doença controlada, pode-se usar anti-inflamatórios esteróides como a betametasona ou a dexametasona, em dose única de 4 mg, substituindo os AINEs que poderiam provocar um quadro de hipoglicemia (ANDRADE, 2006).

Para Souza et al. (2008), os anti-inflamatórios esteroidais, como por exemplo a betametasona e a dexametasona, podem ser utilizados de forma preemptiva nas cirurgias orais, sendo considerados drogas com efeito analgésico potente.

De acordo com Wannmacher e Ferreira (2007), os anti-inflamatórios esteróides são mais eficazes que os AINEs em algumas situações sendo uma opção quando estes não fazem o efeito almejado.

## 6.2 CONTRA-INDICAÇÕES

De acordo com Fattah et al. (2005) e Andrade (2006), os corticosteróides são contra-indicados para pacientes que apresentam doenças fúngicas sistêmicas, herpes simples ocular, tuberculose, psicoses e pessoas com hipersensibilidade à droga. O mesmo autor recomenda o uso desse medicamento com cautela e, somente em terapias de curta duração, para pacientes gestantes, lactantes, diabéticos, imunodeprimidos e na presença de infecções bacterianas disseminadas.

Segundo Armonia e Rocha (2010), os corticosteróides estão contra-indicados, em terapias de uso prolongado, para pacientes hipertensos, pois retêm água e sódio no organismo e, conseqüentemente, provocam o aumento da pressão arterial. Outra restrição de uso, por longos períodos, se aplica para pessoas diabéticas, pois elevam o nível de glicose no sangue.

Para Lamey e Lewis (2000), a terapia esteróide pode piorar estados patológicos de infecção, hipertensão, diabetes ou ulceração gastrintestinal que o paciente possa ter. Este autor recomenda que o profissional tenha um grande cuidado no uso terapêutico com este grupo farmacológico e enfatiza que o paciente deve ser amplamente esclarecido sobre os detalhes da terapia prescrita.

Wannmacher e Ferreira (2007), referem como contra-indicações do uso de corticóides: hipertensão arterial, diabetes, catarata, doença mental e algumas infecções. Os autores destacam que tratamentos agudos não apresentam efeitos adversos e podem ser suspensos abruptamente sem causar danos de supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA).

### 6.3 MECANISMO DE AÇÃO

Os efeitos terapêuticos dos corticóides são, geralmente, atribuídos à supressão dos múltiplos mecanismos envolvidos na resposta inflamatória, levando a uma diminuição dos níveis de mediadores químicos pró-inflamatórios no local da injúria. Um dos principais mecanismos citados envolve a inibição da enzima fosfolipase A2, não ocorrendo à transformação de fosfolípídeos da membrana celular em ácido aracdônico, bloqueando a síntese subsequente de prostaglandinas, prostaciclina e leucotrienos (FATTAH et al., 2005).

Andrade (2006), enfatiza que o principal mecanismo de ação dos corticosteróides é a inibição da enzima fosfolipase A2, prevenindo a hiperálgia e o controle do edema. A inativação dessa enzima acarreta uma diminuição de ácido aracdônico nas células do foco inflamado, que gera uma diminuição da síntese de seus metabólitos pela isoforma COX-2. Outro mecanismo importante é que os corticóides estabilizam as membranas celulares dos mastócitos e dos leucócitos diminuindo a liberação de histamina e de mediadores inflamatórios, o que reduz o influxo de leucócitos para o local da inflamação.

#### 6.4 EFEITOS ADVERSOS

De acordo com Lamey e Lewis (2000), os anti-inflamatórios esteróides de uso sistêmico, são usados para tratar inúmeras patologias, porém seu uso está associado com uma variedade de efeitos adversos. Entretanto, deve-se ressaltar que estes ocorrem, geralmente, em terapias de longo prazo e os mais comuns são: úlceras pépticas, hipertensão arterial, edema, aumento de apetite, aumento de gordura abdominal, adelgaçamento da pele, equimoses com facilidade, fraqueza muscular, retardo na reparação de feridas, tendência à hiperglicemia, supressão da resposta à infecção, catarata, glaucoma e osteoporose.

Segundo Fattah et al. (2005), altas doses e uso contínuo de corticosteróides podem trazer uma série de problemas ao organismo. Essas alterações são bem conhecidas e incluem efeitos metabólicos e endócrinos como hiperglicemia, retenção de sódio e água, além da supressão do eixo HHA, com queda na secreção de corticóides endógenos. O autor destaca os casos de pacientes que fazem o uso prolongado dessa droga podem, ainda, apresentar maior predisposição a infecções.

Tortamano (1999), relata que os efeitos adversos ocorrem, na maioria das vezes, em terapias de longo prazo, havendo raros episódios em tratamentos de curta duração. Entre as manifestações adversas, destaca a influência na estética, devido ao aumento do abdômen e a característica face de lua cheia, devido ao acúmulo de gordura nessas regiões. O autor cita, também, o edema, devido à retenção de sódio e conseqüentemente de água; presença de púrpura, devido à involução do tecido conjuntivo vascular e presença de acnes em alguns casos, possivelmente pela sensibilização das glândulas sebáceas.

A supressão adrenal ocorre com mais frequência quando é utilizada grande quantidade de esteróides por um longo período. Entretanto, ela pode ocorrer após um curso de menos de cinco dias (LAMEY E LEWIS, 2000).

De acordo com Goodman e Gilman (1996), uma única dose de corticosteróide ou por poucos dias de tratamento, na ausência de contra-indicação específica, provavelmente não produzirá resultados nocivos ao paciente.

Para Wannmacher e Ferreira (2007), o uso posológico de fármacos esteróides em Odontologia é curto, em torno de 48 a 72 horas, não se associando ao surgimento de efeitos indesejáveis.

## 6.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os corticosteróides não devem ser administrados para pacientes que utilizam diuréticos, pois pode ocorrer diminuição de potássio no organismo. Isto pode provocar um desequilíbrio eletrolítico, gerando consequências para o paciente como xerostomia, sede, fraqueza, sonolência, agitação e câibras. Ainda sobre as interações medicamentosas, devem-se evitar associações entre dois ou mais medicamentos que reconhecidamente provocam irritação gástrica e cita como exemplo a ser evitado o uso concomitante de AAS e corticosteróides (ARMONIA e ROCHA, 2010). O autor refere que na presença de infecções, mesmo na vigência da antibioticoterapia, deve-se evitar o uso de corticosteróides, pois podem ocorrer infecções de maior intensidade.

## 6.6 POSOLOGIA

De acordo com Andrade (2006), a betametasona e a dexametasona podem ser empregadas, na Odontologia, em dose única pré-operatória ou por um tempo muito restrito, devido a terem um grande tempo de meia vida plasmática, em torno de trezentos minutos. Nesse regime posológico, mesmo se forem empregadas grandes doses desses fármacos, estes não apresentam efeitos adversos significativos.

Fattah et al. (2005), a betametasona e a dexametasona são os corticóides de escolha para uso odontológico por via sistêmica, pois apresentam potência de ação 25 vezes maior que a hidrocortisona (droga padrão do grupo).

O cortisol é produzido pelas adrenais de forma constante, observando-se os maiores níveis plasmáticos no início da manhã e os menores no início da noite. Por esse motivo, ao empregar betametasona e dexametasona como medicação pré-operatória nas intervenções cirúrgicas odontológicas, estas devem ser programadas para o início da manhã, para que a interferência no eixo HHA seja menos intensa e reversível mais rapidamente (ANDRADE, 2006).

Segundo Souza et al. (2008), os corticosteróides, quando administrados em dose única pré-operatória, apresentam algumas vantagens sobre os AINEs. Entre estas, destacam-se a ausência de interferência na hemostasia, não apresentar efeitos adversos significativos e não causar efeitos de retardo cicatricial.

Para Fattah et al. (2005), a toxicidade relativa do fármaco, a preferência do paciente e a comodidade do esquema terapêutico devem ser considerados para a prescrição de medicamentos.

## 7 APLICAÇÕES CLÍNICAS NA ODONTOLOGIA

Bortoluzzi et al. (2007) e Martinez et al. (2004), recomendam os AINEs como medicamentos de primeira escolha para a analgesia em procedimentos odontológicos como Cirurgia, Periodontia e Endodontia.

Para Wannmacher e Ferreira (2007), a maioria dos processos cirúrgicos orais desencadeia respostas inflamatórias. Quando houver dor, edema e trismo, sua intensidade e duração podem diminuir com a utilização de anti-inflamatórios.

De acordo com Fattah et al. (2005), a betametasona (Celestone ®) e a dexametasona (Decadron ®) são medicações utilizadas frequentemente para o controle da dor decorrente de procedimentos cirúrgicos orais. Segundo Souza et al. (2008), a utilização de prednisolona 40 mg em dose única, antes das cirurgias, é eficaz e fornece um pós-operatório mais confortável para o paciente. O mesmo autor afirma que o uso pré-operatório de AINEs, incluindo os coxibes, também possui boa eficácia em fornecer analgesia pós-operatória, porém os corticosteróides demonstram melhores resultados.

Azoubel et al. (2009), refere que devido à patogênese da doença periodontal envolver mediadores catabólicos como a prostaglandina, está sendo estudado a possibilidade de uso de AINEs como medicação coadjuvante ao tratamento periodontal. O mesmo autor e Carvalho (2007), ressaltam que este grupo farmacológico apresenta um potencial benefício como terapia adjunta, já que inibi a biossíntese da prostaglandina E2, não havendo, entretanto, comprovação de êxito até o momento.

Para Gurgel et al. (2004), a presença do biofilme dental na região do sulco/bolsa periodontal é essencial para a progressão da doença periodontal, levando ao estabelecimento dos fenômenos inflamatórios nos tecidos periodontais adjacentes. Entretanto, somente a presença das bactérias não é suficiente para acarretar a destruição tecidual. Os mediadores inflamatórios liberados pelas células em resposta à agressão bacteriana, especialmente as prostaglandinas, têm uma importante função na progressão da doença, decorrente de sua potente ação estimuladora da reabsorção óssea. Como os AINEs têm a capacidade de inibir a síntese de prostaglandinas pelo bloqueio da enzima COX, despertou-se o interesse em verificar seu emprego como modulador da resposta do hospedeiro na progressão da doença periodontal. O autor conclui que essa medicação tem

condições de ser um adjuvante à terapia mecânica periodontal e enfatiza que novos estudos merecem ser realizados.

De acordo com Zanotti et al. (2001), o uso de fármacos anti-inflamatórios com ação específica no tratamento da doença periodontal é relativamente recente. A progressão da doença periodontal está associada à formação e produção de prostanoídes (prostaglandina, tromboxano e prostaciclina), sendo componentes derivados do metabolismo do ácido aracdônico com propriedades pró-inflamatórias, que estimulam a reabsorção óssea. Quando a produção e liberação das prostaglandinas são bloqueadas nos tecidos periodontais, consegue-se controlar a perda óssea do periodonto. O autor conclui que o uso de AINEs pode ser utilizado como auxiliar na terapia periodontal, agindo diretamente no controle do metabolismo ósseo na doença periodontal.

Um aspecto relevante enfatizado no trabalho de Gurgel et al. (2004) é que o efeito do anti-inflamatório ocorre apenas durante o período em que é administrado e que a perda do seu efeito é esperado após a suspensão da sua utilização, seja com AINEs convencionais ou seletivos para a COX-2. Desta forma, a progressão da doença periodontal não pode ser controlada na ausência dos cuidados com a higiene bucal, pois propiciam a presença do biofilme.

Segundo Oliveira Filho (2005), embora o tratamento endodôntico seja considerado estritamente cirúrgico, em muitas ocasiões, faz-se necessário o emprego de medicamentos de ação sistêmica. Isso ocorre quando procuramos aliviar certos sintomas que podem surgir na sequência do tratamento, representados por reação inflamatória, dor e infecção.

Diogenes e Hargreaves (2010), relatam que a prescrição de um AINE antes da intervenção endodôntica, como estratégia para controle da dor, produz benefícios significantes em muitos, porém não em todos os estudos. O objetivo da ingestão de uma medicação antes do tratamento é bloquear o desenvolvimento de hiperalgisia pela redução dos nociceptores periféricos. Nesses casos, os autores recomendam a administração de um AINE, por exemplo, o ibuprofeno 400 mg, 30 minutos antes do procedimento.

Oliveira Filho (2005), refere que nas biopulpectomias podem ocorrer complicações como a dor e a inflamação. A sintomatologia dolorosa pode ser manifestada, devido à instrumentação incorreta em que não é realizada a perfeita remoção de todo o conteúdo do canal radicular ou por agressão à região periapical.

Isto pode ocorrer mecanicamente, quando os instrumentos endodônticos ultrapassam o limite cemento-dentina-canal ou quimicamente, pelo uso de substâncias irritantes.

Para Andrade (2006), os AINEs podem ser utilizados no tratamento da dor de urgências odontológicas, como coadjuvantes dos procedimentos de ordem local, em quadros inflamatórios agudos como as pericementites.

De acordo com De Deus (1992), os AINEs são as medicações sistêmicas preferenciais para atenuar a sintomatologia ocasionada nos casos de pericementites apicais agudas de origem não infecciosa. O autor menciona que o diclofenaco e o ibuprofeno são boas alternativas para esses casos.

Para Kuga e Duarte (2007), a utilização da terapêutica sistêmica no controle da dor e infecção das periapicopatias está restrita aos quadros agudos. As pericementites apicais agudas podem ser ou não relacionadas aos procedimentos endodônticos. Quando relacionadas, a inflamação ocasionada pode ser devida à agressão física ou química, como, por exemplo, transpasse apical do instrumento endodôntico e agressão por soluções irrigadoras tóxicas. Os autores mencionam que a inflamação apical pode, também, ser provocada por agressão microbiana, após a necrose pulpar. Neste último caso deve-se administrar antibiótico como coadjuvante para combater a infecção e analgésico para diminuir a dor, evitando-se o uso anti-inflamatório. O uso deste fármaco poderia interferir negativamente no combate à infecção, pois atua sobre os mediadores químicos da inflamação.

Segundo Kozlowski Junior (2002), a incidência de dor após consultas endodônticas tem diminuído com o desenvolvimento de novas técnicas no preparo biomecânico e com o constante desenvolvimento dos instrumentos e materiais endodônticos. Mesmo assim, as manipulações nos canais radiculares frequentemente resultam em respostas inflamatórias nas regiões periapicais que podem ser acompanhadas por episódios de dor e atenuadas por medicações sistêmicas. O autor enfatiza que essa resposta é diminuída pela manipulação adequada, evitando-se a agressão aos tecidos por agentes tóxicos e traumáticos e aprimoramento da habilidade do profissional. O profissional atento deverá, também, conhecer os aspectos psicológicos de seu paciente que podem contribuir para a ocorrência de sintomas de dor após a intervenção.

De acordo com Kuga e Duarte (2007), a terapêutica sistêmica nas pericementites apicais agudas é empregada com o uso de anti-inflamatórios,

geralmente os AINES. Devido ao agente causador não ser persistente, instaurando-se os procedimentos terapêuticos locais, o quadro clínico agudo tende a regredir.

Em pacientes com asma, deve-se evitar a utilização de AINES, pois estes podem desencadear crise provocada pelo bloqueio da via da COX. Nas pessoas diabéticas, não devem ser prescritos medicamentos que apresentam excipientes derivados de açúcares na composição, como por exemplo, alguns derivados da nimesulida. Já para os indivíduos que fazem uso de anticoagulantes, sugere-se consumir medicamentos seletivos para a COX-2 como o Etoricoxibe (KUGA e DUARTE, 2007).

Segundo Kuga e Duarte (2007), a seleção do anti-inflamatório na pericementite apical aguda de origem não infecciosa depende das condições sistêmicas do paciente. Se o paciente não relatar nenhum problema de saúde geral, quando a dor for classificada como leve a moderada, o autor indica o uso de diclofenaco potássico 50 mg de 8 em 8 horas durante 3 dias. Para dor intensa, indica o uso do naproxeno sódico 550 mg a cada 12 horas pelo mesmo período e, em dores severas, a utilização de diclofenaco de sódio 75 mg injetável, seguido pelo uso de naproxeno 550 mg como citado anteriormente. Se o paciente apresenta problemas gástricos, para os sintomas menos dolorosos, o mesmo autor indica a prescrição de nimesulida 100 mg a cada 12 horas, durante 3 dias. Para dores intensas, recomenda o uso de etoricoxibe a cada 24 horas, durante 3 dias. Já para pacientes com complicações gastrintestinais, aliada a dores muito intensas, sugere o uso injetável da dexametasona 4 mg e, após 12 horas, o emprego do etoricoxibe a cada 24 horas por 3 dias. Em pacientes asmáticos, recomenda o uso de 01 comprimido de Decadron ® 4 mg e após 12 horas, Paracetamol ® 750 mg por mais 3 dias.

Diogenes e Hargreaves (2010), referem que pode ser administrado anti-inflamatório por via oral após a consulta endodôntica em que o paciente referir sintomatologia e cita como exemplos, o ibuprofeno e o diclofenaco. Kozlowski Junior (2002), ressalta que em casos estritamente selecionados de dor severa, após consultas endodônticas, pode-se utilizar a administração parenteral de medicação anti-inflamatória em virtude do efeito terapêutico mais rápido.

Para Pesce (1988), a principal indicação de uso sistêmico de corticosteróides em Endodontia, reside nos casos de inflamação aguda apical acompanhada de sintomatologia em que se pretenda resolução rápida do quadro clínico. Fattah et al.

(2005), ressalta que quando o quadro de dor já está instalado, as drogas inibidoras da COX (AINEs) ou da fosfolipase A2 (corticosteróides), não se comportam como analgésicos efetivos, sendo portanto indicada a prescrição de fármacos analgésicos.

## 8 DISCUSSÃO

Segundo Neder (2004), o processo inflamatório isola a área afetada, com o objetivo de retardar a disseminação das bactérias, microrganismos e produtos tóxicos. Kummer et al. (2002), enfatiza que isto envolve uma ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão. De acordo com Müller et al. (2004), a resposta inflamatória é indispensável para o processo de reparação e ressalta que, se não ocorresse, os tecidos jamais cicatrizariam. Andrade (2006), conclui que alguns dos mecanismos inflamatórios considerados como protetores, dependendo da intensidade, podem ser destrutivos aumentando a lesão tecidual.

A história relata que a descoberta de substâncias anti-inflamatórias foi um grande advento para a terapêutica de muitas patologias. São drogas eficazes, cada uma com a sua particularidade, mas até hoje busca-se o anti-inflamatório ideal que não apresente efeitos indesejáveis para o organismo (Carvalho et al., 2004; Andrade, 2006; Monteiro et al., 2008). Segundo Wannmacher e Bredemeier (2004), existem mais de 50 tipos de anti-inflamatórios, porém nenhum deles é considerado ideal, devido aos efeitos adversos que podem causar.

Um aspecto importante, ressaltado por Wannmacher e Ferreira (2007), é que os AINEs estão indicados quando o paciente apresenta dor, edema e disfunções da região afetada não devendo ser prescritos para as situações em que o paciente apresenta somente sintomatologia dolorosa, devendo-se administrar analgésicos para estes casos. Os mesmos autores relatam que os anti-inflamatórios devem ser administrados precocemente, pela maior facilidade de controlar a inflamação.

Fattah et al. (2005), afirma que existe uma divergência na literatura sobre a utilização do AAS antes ou após procedimentos cirúrgicos. O mesmo autor e Batlouni (2010), ressaltam que este medicamento possui uma peculiaridade em relação aos outros AINEs, pois inativa a enzima COX de maneira irreversível, enquanto todos os outros atuam de forma reversível. Segundo Batlouni (2010), os fármacos inibidores específicos da COX-2 não possuem propriedades antitrombóticas, pois as plaquetas são expressas pela isoforma COX-1. Carvalho et al. (2004), destaca que o uso do AAS apresenta maior risco de sangramento durante e após a cirurgia e que a inibição da enzima COX ocorre durante toda a vida das plaquetas, entre 7 a 10 dias. Carvalho et al. (2004), Monteiro et al. (2008) e Armonia e Rocha (2010), recomendam suspender o uso da droga uma semana antes do procedimento. Wannmacher e Ferreira (2007), relatam que o emprego do AAS após

procedimentos cirúrgicos não aumenta a tendência hemorrágica, excetuando os casos de pacientes que usam anticoagulantes.

Daniel et al. (2002), refere que o AAS é o único AINE indicado para a prevenção e o tratamento das doenças tromboembólicas. O mesmo autor e Madan et al. (2005), afirmam que a maioria dos procedimentos em cirurgia oral podem ser realizados sem parar a administração do AAS. Relatam, também, que a ocorrência de sangramento acentuado pelo uso deste medicamento pode ser controlada com intervenções locais. Os autores enfatizam que assim, evita-se o risco de complicações mais graves, caso o tratamento seja interrompido. Ardekian et al. (2000), concorda com estes autores em que a terapia farmacológica pode ser mantida durante o período pré-operatório. Daniel et al. (2002), sugere que o tratamento antitrombótico só deve ser parado por um determinado período, após uma consulta com o cardiologista do paciente.

Wannmacher e Bredemeier (2004), Gaujac et al. (2005) e Andrade (2006), referem que os medicamentos coxibes só devem ser prescritos para pacientes com complicações gastrintestinais e sem risco simultâneo de doença cardiovascular. Os mesmos autores, Carvalho et al. (2004) e Borgatto et al. (2010), destacam um aspecto muito importante em relação a esses novos medicamentos, referindo que a ação analgésica e anti-inflamatória não é superior do que a dos AINEs convencionais, além de apresentarem um custo mais elevado. Por estes motivos Monteiro et al. (2008), questiona o emprego dos AINEs inibidores específicos da COX-2, ressaltando a insegurança cardiovascular, e enfatiza que não devem ser indicados como medicamentos de primeira escolha. Carvalho et al. (2004), ressalta que os coxibes são contra-indicados em pacientes com doença coronariana e cerebrovascular estabelecida. Oliveira et al. (2009), relata que as reações adversas aos medicamentos dependem da indicação, dose administrada e predisposição individual. Andrade (2006), completa, afirmando que a duração do tratamento com anti-inflamatórios, em Odontologia, é de curta duração, o que dificulta a incidência de efeitos indesejáveis.

Borgatto et al. (2010), ressalta a importância da realização da anamnese, porém lembra que os cirurgiões-dentistas devem ter conhecimento sobre as contra-indicações dos medicamentos, para que a entrevista realizada sobre a saúde geral do paciente, tenha valor nestes casos.

De acordo com Andrade (2006), Wannmacher e Ferreira (2007) e Lopes et al. (2010), os AINEs devem ser evitados para pacientes gestantes, pela possibilidade de complicações como trabalho de parto mais longo, fechamento prematuro do ducto arterial do feto e sangramento materno, fetal ou neonatal. Oliveira Filho (2005) e Wannmacher e Ferreira (2007), indicam o uso de AAS caso seja extremamente necessário à administração de um anti-inflamatório em gestantes, pois este medicamento não está associado a efeitos teratogênicos. No entanto, deve ser suspenso antes do tempo previsto para o parto, devido à possibilidade de provocar hemorragia. Lopes et al. (2010), ressalta que muitos médicos desconhecem o risco potencial para a circulação fetal do uso de anti-inflamatórios na gestação.

De acordo com Andrade (2006), Franco et al. (2006), Hilário et al. (2006), Diogenes e Hargreaves (2010) e Batlouni (2010), a COX-1 é essencial para a manutenção do estado fisiológico normal de muitos tecidos, incluindo a proteção da mucosa gastrintestinal, controle do fluxo sanguíneo renal e hemostasia. A COX-2 age em locais de inflamação, onde as prostaglandinas ajudam a promover a reação inflamatória. Wannmacher e Bredemeier (2004), Bortoluzzi et al. (2007) e Oliveira et al. (2009), ressaltam que podem ocorrer efeitos adversos pela utilização de AINEs convencionais a estes tecidos, devido à inibição das isoformas COX-1 e COX-2, responsáveis pela produção das prostaglandinas. Carvalho (2007), afirma que, mais recentemente, ficou comprovado que não existe uma divisão tão precisa nas atividades das duas isoformas. A COX-1 também tem uma função significativa nas inflamações e a COX-2 se expressa constitutivamente em vários tecidos. Kummer et al. (2002), concorda com esta afirmação e coloca em discussão se o uso das medicações coxibes, realmente, possui alguma vantagem sobre os AINEs convencionais. Monteiro et al. (2008), relata que a COX-2 se manifesta constitutivamente no cérebro, rins e ossos.

Segundo Wannmacher e Ferreira (2007), a nimesulida inibe a função leucocitária, diferentemente dos outros AINEs e atua muito pouco sobre a prostaglandina. Kummer et al. (2002) e Oliveira et al. (2009), relatam que as doses terapêuticas do meloxicam e da nimesulida, também resultam em redução na atividade da COX-1, sendo difícil atribuir uma relação de segurança gastrintestinal a estes medicamentos. Entretanto, Ribeiro e Rosário (2000) e Oliveira et al. (2009), referem que esses fármacos provocam menos efeitos indesejáveis gástricos e renais

do que os AINEs convencionais. Os mesmos autores citam que a nimesulida é um fármaco relativamente seguro e sem efeitos sobre a asma.

Carvalho et al. (2004), enfatiza que os AINEs inibidores específicos da COX-2 são medicamentos novos e seus efeitos adversos não estão bem definidos. A proposta destes fármacos é inibir quase que exclusivamente essa isoforma, pois muitos autores relatam que a COX-2 é manifestada somente durante os processos inflamatórios. Ao mesmo tempo, devem atuar muito pouco sobre a COX-1 que é a isoforma constitutiva protetora de vários tecidos. Entretanto, autores como Wannmacher e Bredemeier (2004), Franco et al. (2006), Bortoluzzi et al. (2007), relatam sérios efeitos adversos cardiovasculares, desencadeados pelo uso contínuo desse medicamento. Andrade (2006) e Souza et al. (2008), afirmam que o uso preemptivo de coxibes, em procedimentos cirúrgicos orais, não provocam danos cardiovasculares e ressaltam que os riscos estão relacionados às altas doses e ao tempo prolongado de uso destes fármacos.

De acordo com Batlouni (2010), a ausência de seletividade para a isoforma COX-2 não elimina completamente o risco de eventos cardiovasculares e enfatiza que os AINEs só devem ser prescritos após a análise de que os benefícios superam os riscos de efeitos adversos. Uma importante consideração levantada por Andrade (2006), a respeito do uso dos coxibes, é que estes medicamentos ainda não foram avaliados de forma adequada em estudos de longa duração.

Bergamaschi et al. (2007), ressalta que o cirurgião-dentista deve estar atualizado sobre as possíveis interações medicamentosas que podem ocorrer pela sua prescrição, pois ele é responsável por potenciais interações com os fármacos já utilizados pelos pacientes. Borgatto et al. (2010), afirma que grande parte dos cirurgiões-dentistas desconhecem esses tipos de interações, podendo prejudicar o tratamento, previamente, seguido pelos seus pacientes.

Andrade (2006) sugere que, para procedimentos eletivos odontológicos capazes de provocar inflamação, pode-se administrar a dose inicial de anti-inflamatório uma hora antes da intervenção. Martinez et al. (2004), concorda com esta sugestão e ressalta a eficácia do emprego desses fármacos no pré-operatório. Andrade (2006), refere que a duração do tratamento antiflogístico em Odontologia, deve durar por um período de 2 a 3 dias, devido ao ápice da dor ser encontrado até 8 horas após a cirurgia e o edema inflamatório, após 36 horas. Este autor enfatiza que a administração de AINEs em Odontologia, por um período superior a 5 dias,

não possui base científica. Wannmacher e Ferreira (2007), concordam com o período máximo relatado pelo autor anterior e explicam que após esse período o processo inflamatório diminui.

Os fármacos esteróides, possuem uma ampla experiência de uso e possuem seus efeitos adversos amplamente relatados (ANDRADE, 2006). Segundo Dotto e Antoniazzi (2002), os efeitos indesejáveis dos corticóides ocorrem quando estes são administrados por um longo período. Para Andrade (2006), são medicamentos que podem ser utilizados por gestantes em dose única e Dotto e Antoniazzi (2002), indicam os corticosteróides, nesta mesma posologia, para pacientes hipertensos que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos odontológicos eletivos. Andrade (2006), indica os esteróides como alternativa para pacientes diabéticos, substituindo os AINEs que poderiam provocar um quadro de hipoglicemia. Souza et al. (2008), considera essas drogas com efeito analgésico potente para serem usados de maneira preemptiva nas cirurgias orais.

Lamey e Lewis (2000) e Fattah et al. (2005), relatam que altas doses e uso contínuo de corticóides podem trazer uma série de problemas ao organismo e destacam entre estes, a supressão adrenal. Tortamano (1999) e Wannmacher e Ferreira (2007), referem que os efeitos indesejáveis podem ocorrer, na maioria das vezes, em terapias de longo prazo, havendo raros episódios em tratamentos de curta duração. Goodman e Gilman (1996), afirmam que uma única dose de anti-inflamatório esteróide ou poucos dias de tratamento, na ausência de contra-indicação específica, dificilmente produzirá resultados nocivos ao paciente. Armonia e Rocha (2010), referem que deve-se evitar o uso de corticóides na presença de infecções, pois podem ocorrer infecções de maior intensidade.

Castilho et al. (1999), ressalta a importância do cirurgião-dentista ter um bom conhecimento sobre Farmacologia para empregá-los conjuntamente com as informações obtidas durante a anamnese. O mesmo autor faz uma crítica a estes profissionais, pelo descaso da maioria deles em relação à falta de registro na ficha clínica da prescrição. Castilho et al. (1999), destaca, também, a importância dos odontólogos em manter-se atualizados sobre os fármacos que utilizam, e exalta que eles devem ter a simplicidade de consultar informações sobre os medicamentos antes de prescrever.

Zanotti et al. (2001), Gurgel et al. (2004) e Azoubel et al. (2009), relatam que está sendo estudado a utilização de AINEs como medicação coadjuvante ao

tratamento periodontal. Os autores concluíram que existe essa possibilidade e exaltam a importância da realização de novos estudos. Gurgel et al. (2004), destaca que o efeito do anti-inflamatório ocorre apenas, durante o período da sua administração, perdendo seu efeito após a suspensão da sua utilização. Desta forma, a doença periodontal não pode ser controlada na ausência dos cuidados com a higiene oral. Wannmacher e Ferreira (2007), enfatizam os resultados conflitantes de alguns estudos sobre esse assunto, referindo que alguns destes, apontaram inativação da reabsorção óssea, mas ao mesmo tempo, interferiram no processo de cicatrização. Os mesmos autores afirmam que melhores resultados são obtidos com procedimentos locais, associados à higiene bucal.

Diogenes e Hargreaves (2010), relatam que a prescrição de um AINE antes da intervenção endodôntica pode produzir benefícios, em relação à analgesia. Oliveira Filho (2005) e Kuga e Duarte (2007), referem que pode ocorrer sintomatologia, devido à instrumentação incorreta, agredindo a região periapical. Os autores relatam que os danos ao periápice podem ser causados pela ação física do instrumento endodôntico, ultrapassando o limite cemento-dentina-canal; ou quimicamente, pelo uso de substâncias irritantes tóxicas. De Deus (1999), Kozlowski Junior (2002), Andrade (2006) e Kuga e Duarte (2007), afirmam que os AINEs podem ser utilizados, como coadjuvantes aos procedimentos locais, no tratamento de quadros inflamatórios agudos como as pericementites. Kuga e Duarte (2007), relatam que a inflamação apical, também, pode ser desencadeada por agressão microbiana, após a necrose pulpar. Os mesmos autores enfatizam que, nestes casos, não deve-se usar anti-inflamatório, pois pode interferir negativamente no combate à infecção. A conduta adequada, para estes casos, é a administração de antibiótico, se necessário, como coadjuvante para combater a infecção e analgésico para atenuar a dor.

Diogenes e Hargreaves (2010), referem que pode ser administrado anti-inflamatório após a consulta endodôntica em que o paciente referir sintomatologia. Fattah et al. (2005), ressalta que quando o paciente já apresenta dor, os anti-inflamatórios devem ser preteridos, sendo indicada a prescrição de analgésicos. Kozlowski Junior (2002), enfatiza que o profissional deve estar atento em conhecer o aspecto psicológico de seu paciente, pois pode contribuir para a ocorrência de sintomas após a intervenção.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de anti-inflamatórios na Odontologia é realizada com o intuito de prevenir ou tratar eventos inflamatórios que possam provocar danos ao paciente. Para utilizar esses medicamentos com essa finalidade, os cirurgiões-dentistas devem possuir um bom conhecimento sobre farmacologia, abrangendo as indicações, contra-indicações, mecanismo de ação, efeitos adversos, interações medicamentosas e posologia.

Os AINEs convencionais possuem grande experiência de uso, estando bem documentados na literatura os seus benefícios e reações adversas. Proporcionam efeitos analgésico, anti-inflamatório, antitrombótico e antipirético. Entretanto, ressaltam-se a sua toxicidade para o trato gastrointestinal, rins e fígado, além de prejudicar a coagulação sanguínea. Possuem contra-indicações para pacientes diabéticos, hipertensos, asmáticos e gestantes.

Os AINEs inibidores específicos da isoforma COX-2 são um grupo de recente introdução no mercado farmacêutico mundial. Possuem eficácia anti-inflamatória semelhante aos outros AINEs e um custo financeiro mais elevado para ser adquirido pelos pacientes. Estão indicados, especificamente, para os casos em que os pacientes apresentam irritação gastrointestinal, mas possuem riscos cardiovasculares importantes que suplantam esses benefícios. Atualmente, os fármacos deste grupo liberados para comercialização, oferecem segurança quando adequadamente prescritos por um profissional que tenha um bom conhecimento sobre as suas indicações e contra-indicações. Os riscos da prescrição dos coxibes estão relacionados com a utilização por um longo período, altas dosagens empregadas e em pacientes com história prévia de doença cardiovascular ou com alto risco para desenvolvê-la.

Os anti-inflamatórios esteróides possuem grande experiência de uso, tendo seus benefícios e efeitos adversos amplamente relatados. Seu emprego na Odontologia é curto, em até 72 horas, não se associando a efeitos indesejáveis. Possuem comprovada eficácia quando administrados em dose única, antes de intervenções, prevenindo a hiperalgesia e o controle do edema. Os temidos efeitos adversos desse grupo farmacológico ocorrem quando são administrados por um longo período, podendo ser utilizados com segurança na Odontologia. Os corticosteróides são uma alternativa para pacientes hipertensos, diabéticos e

gestantes que necessitem do uso de anti-inflamatórios em procedimentos odontológicos.

Os anti-inflamatórios têm a sua utilização descrita em grande parte das especialidades odontológicas, com destaque para procedimentos cirúrgicos, periodontais e endodônticos. A utilização desses medicamentos na Odontologia é de curta duração, podendo ser utilizados de maneira preemptiva para procedimentos eletivos ou por até 3 dias para tratamento antiflogístico. Sua prescrição deve ser realizada quando as manifestações clínicas superam os benefícios da regeneração tecidual determinados pela reação inflamatória.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, E. D. **Terapêutica medicamentosa em Odontologia: procedimentos clínicos e uso de medicamentos nas principais situações da prática odontológica**. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2006. 216p.
- ARDEKIAN, L. et al. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 131, n. 3, p. 331-335, mar. 2000.
- ARMONIA, P. L.; ROCHA, R. G. **Como prescrever em Odontologia: marcas e genéricos - avaliação cardiovascular**. 9. ed. São Paulo: Ed. Santos, 2010. 174p.
- AZOUBEL, M. C. F. et al. A influência dos anti-inflamatórios não esteroidais no controle da doença periodontal. **Innov. Implant. J. Biomater. Esthet.**, São Paulo, v. 4, n. 1, p. 58-61, jan./ abr. 2009.
- BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteróides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 94, n. 4, p. 556-563, abr. 2010.
- BERGAMASCHI, C. C. et al. Interações medicamentosas: analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos (parte 2). **Rev. Cir. Buco-Maxilo-Fac.**, Camaragibe, v. 7, n. 2, p. 9-18, abr./jun. 2007.
- BORGATTO, A. F. et al. Nível de conhecimento dos cirurgiões-dentistas de São José dos Campos sobre o uso de anti-inflamatórios não esteróides. **Ciênc. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 1773-1782, jun. 2010.
- BORTOLUZZI, M. C. et al. Ensaio clínico randomizado comparativo do nível de dor pós-operatória da cirurgia dentária tratados com naproxeno ou celecoxibe: estudo piloto. **Rev. Gaúc. Odontol.**, Porto Alegre, v. 55, n. 4, p. 343-347, out./ dez. 2007.
- BRASIL. Brasília, 03 de outubro de 2008. **Informe acerca da decisão da ANVISA sobre os anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da Cicloxigenase-2**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, DF, 03 out.2008. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2008/031008nota.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2011.
- CARVALHO, T. L. L. Efeito dos anti-inflamatórios não esteroidais convencionais e seletivos para a Cox-2 sobre o reparo ósseo. **Acta Ortop. Bras.**, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 166-168, mai. 2007.
- CARVALHO, W. A. et al. Analgésicos inibidores específicos da cicloxigenase-2: avanços terapêuticos. **Rev. Bras. Anestes.**, Campinas, v. 54, n. 3, p. 448-464, mai./ jun. 2004.

- CASTILHO, L. S. et al. Prescrição de medicamentos de uso sistêmico por cirurgiões-dentistas, clínicos gerais. **Rev. Saúde Públ.**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 287-294, jun. 1999.
- DANIEL, N. G. et al. Antiplatelet drugs: Is there a surgical risk? **J. Can. Dent. Assoc.**, Ottawa, v. 68, n.11, p.683-687, dec. 2002.
- DE DEUS, Q. D. Tratamento das emergências das condições inflamatórias agudas de origem endodôntica. In:\_\_\_\_\_. **Endodontia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1992. Cap. 16, p. 565-576.
- DIOGENES, A. R.; HARGREAVES, A. R. Analgésicos em Endodontia. In: LOPES, H. P.; SIQUEIRA JR., J. F. **Endodontia – Biologia e Técnica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 20, p. 775-788.
- DOTTO, C. A., ANTONIAZZI, J. H. **Terapêutica Medicamentosa**. São Paulo: Ed. VM Comunicações, 2002, 101p.
- FATTAH, C. M. R. S. et al. Controle da dor pós-operatória em cirurgia bucal: revisão de literatura. **Rev. Odontol. Araçatuba**, Araçatuba, v. 26, n. 2, p. 56-62, jul./ dez. 2005.
- FRANCO, G. C. N. et al. Uma análise crítica sobre a viabilidade do uso de inibidores seletivos de COX-2 em Odontologia. **Rev. Odontol. Univers. Cid. São Paulo**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 75-81, jan./abr. 2006.
- FUCHS, F. O.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1261p.
- GAUJAC, C. et al. Uso dos inibidores seletivos da COX-2 na Odontologia. **Rev. Odontol. UNESP**, Araraquara, v. 34, n. 4, p. 167-171, abr. 2005.
- GOODMAN, L. S. GILMAN, A. **The pharmacological basis of therapeutics**. 9. ed. New York: MacGraw-Hill, 1996. 1905p.
- GURGEL, B. C. V. et al. Perspectivas da utilização de anti-inflamatórios não esteroidais na terapia periodontal. **Rev. Perio.**, Piracicaba, v. 14, n. 2, p. 12-16, jun. 2004.
- HILÁRIO, M. O. E. et al. Anti-inflamatórios não hormonais: inibidores da ciclooxigenase-2. **J. Pediatr.**, Porto Alegre, v. 82, n. 5, p. 206-212, nov. 2006.
- JBM. **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 2011/ 2012**. 40. ed. São Paulo: Editora de Publicações Científicas, 2011. 924p.
- KOZLOWSKI JUNIOR, V. A. Terapêutica sistêmica coadjuvante ao tratamento endodôntico. In: BERGER, C.R. **Endodontia Clínica**. São Paulo: Pancast, 2002. Cap. 24, p. 540-554.

KUGA, A. M. C.; DUARTE, M. A. H. Terapêutica Medicamentosa em Endodontia. In: SÓ, M. V. R. **Endodontia – As Interfaces no Contexto da Odontologia**. São Paulo: Ed Santos, 2007. Cap. 5, p. 167–174.

KUMMER, C. L. et al. Anti-inflamatórios não esteróides inibidores da cicloxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas, v. 52, n. 4, p. 498-512, jul./ ago. 2002.

LAMEY, P. J.; LEWIS, M. A. O. O paciente medicamente comprometido. In: \_\_\_\_\_. **Manual Clínico de Medicina Oral**. 2. ed. São Paulo: Ed. Santos, 2000. Cap. 10, p. 63-69.

LOPES, L. M. et al. Anti-inflamatórios e alterações cardíacas fetais. **Rev. Bras. Gin. Obst.**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 1, p. 1-3, jan. 2010.

MADAN, G. A. et al. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. **J. Oral Maxil. Fac. Surg.**, Philadelphia, v. 63, n. 9, p. 1262-1265, sept. 2005.

MARTINEZ, V. E. et al. Eficácia analgésica del diclofenaco sódico vs. Ibuprofeno después de la extracción quirúrgica de um tercer molar inferior incluido. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Valencia, v. 9, n. 5, p. 444-453, nov. 2004.

MONTEIRO, E. C. A. et al. Os anti-inflamatórios não esteroidais. **Temas Reum. Clín.**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 53-63, mai. 2008.

MÜLLER, S. S. et al. Análise clínica e biomecânica do efeito do diclofenaco sódico na consolidação da fratura da tíbia no rato. **Acta Ortop. Bras.**, São Paulo, v. 12, n. 4, p. 197-204, out./ dez. 2004.

NEDER, A. C. **Farmacoterapia para o médico cirurgião-dentista**. 10. ed. São Paulo: Ed. Santos, 2004. 372p.

OLIANI, S. M.; GIL, C. D. Proteína anti-inflamatória anexina 1: mecanismos celulares e relevância clínica. **Arq. Ciênc. Saúde**, São José do Rio Preto, v. 13, n. 4, p. 186-191, out./ dez. 2006.

OLIVEIRA, A. N. et al. Reações alérgicas medicamentosas no consultório odontológico. **Rev. Odontol. Univers. Cid. São Paulo**. São Paulo, v. 21, n. 3, p. 268-276, set./dez. 2009.

OLIVEIRA FILHO, R. M. Terapêutica Coadjuvante ao Tratamento Endodôntico e Apêndice Terapêutico. In: LEONARDO, M. R. **Endodontia: tratamento de canais radiculares: princípios técnicos e biológicos**. São Paulo: Artes Médicas, 2005. Caps. 32 e 33, p. 1373–1410.

PESCE, H. F. Medicação geral e a arte de receitar. In: PAIVA, J. G.; ANTONIAZZI, J. H. **Endodontia: Bases para a prática clínica**. São Paulo: Artes Médicas, 1988. Cap. 14, p. 321-329.

PIMENTA, C. A. M. et al. Controle da dor no pós-operatório. **Rev. Esc. Enf.**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 180-183, jun. 2001.

RIBEIRO, A. C.; ROSÁRIO, N.A. Achados clínicos da sensibilidade a analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais. **Rev. Assoc. Méd. Bras.**, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 201-206, jul./ set. 2000.

SOUZA, L. M. A. et al. Analgesia preemptiva em Odontologia. **Ciên. Biol. Saúde**, Ponta Grossa, v. 14, n. 2, p. 23-30, jun. 2008.

SOUZA JÚNIOR, U. P. et al. Avaliação do uso de medicamentos em Odontologia: uma abordagem em saúde pública. **Rev. Bras. Farm.**, São Paulo, v. 90, n. 2, p. 109-111, mai., 2009.

TORTAMANO, N. **Guia Terapêutico Odontológico**. 13. ed. São Paulo: Ed. Santos, 1999. 173p.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER, M. Anti-inflamatórios não esteróides: uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. Brasília, v. 1, n. 2, p. 1-6, jan. 2004.

WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica para Dentistas**. 3. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 545p.

ZANOTTI, L. et al. O uso de anti-inflamatórios não esteróides como coadjuvante no tratamento da doença periodontal: uma revisão de literatura. **Rev. Perio.**, Piracicaba, v. 10, n. 2, p. 24-30, mar. 2001.