

# **Controle farmacológico de complicações em cirurgia de terceiros molares por meio da utilização de anti-inflamatórios não esteroidais combinados ou isolados a opioides**

Pharmacological control of complications in third molar surgery through the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs combined or isolated with opioids

Control farmacológico de las complicaciones en la cirugía de terceros molares mediante el uso de antiinflamatorios no esteroideos combinados o aislados con opioides

Recebido: 03/04/2022 | Revisado: 12/04/2022 | Aceito: 14/04/2022 | Publicado: 19/04/2022

## **Moysés Matias Mateus**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-8180>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: moysesmatias@hotmail.com

## **Lucas Dantas Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1551-5264>  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil  
E-mail: lucascaico22@gmail.com

## **Lucas Pinheiro da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4064-2222>  
Universidade do Rio Verde, Brasil  
E-mail: lucaspinheiro\_silva@outlook.com

## **Alice Aires Dias**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1089-420X>  
Universidade do Rio Verde, Brasil  
E-mail: alice2414@hotmail.com

## **Silvio Pedro da Silva Sakamoto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3736-3473>  
Universidade do Rio Verde, Brasil  
E-mail: silvioti@outlook.com

## **Sáthyla Lander Cândida Marques**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8468-1071>  
Universidade do Rio Verde, Brasil  
E-mail: sathylalander@gmail.com

## **Gustavo Bezerra de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-1498>  
Universidade do Rio Verde, Brasil  
E-mail: gustavo.hope05@gmail.com

## **José Rafael de Sá Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6124-7563>  
Universidade Federal do Ceará, Brasil  
E-mail: jrafasaalves@alu.ufc.br

## **Erick Patrick Alves Moreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5709-7526>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: erickpatrickalves12@gmail.com

## **Zildenilson da Silva Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2707-6123>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: zildenilsonsilva@gmail.com

## **Resumo**

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são utilizados em exodontia de terceiros molares devido seus efeitos anti-inflamatório, analgésico e antipirético no controle de dor, edema e trismo pós-operatórios. Diante disso, este estudo teve como objetivo descrever a eficácia dos AINEs como terapia medicamentosa, combinada ou isolada a opioides no pré-operatório em cirurgia oral de terceiros molares. Trata-se de um estudo de revisão integrativa. Para isso, descritores cadastrados no DeCS/MeSH foram aplicados nas bases indexadas da PubMed, LILACS, IBECs e BBO e posteriormente interligados através do operador booleano “and”. Um total de 109 estudos em um período de 5 anos (2018 a 2022) foram recuperados. Após análise, 13 ensaios clínicos com ou sem randomização foram incluídos. A literatura evidencia efeitos promissores na ação terapêutica dos AINEs quando administrados de maneira

preemptiva à extração dentária de terceiros molares, demonstrando redução de respostas anti-inflamatórias, contribuindo para uma recuperação mais rápida dos pacientes. Diclofenaco de sódio, meloxicam, nimesulida, ibuprofeno, trometamol e flurbiprofeno foram eficientes em controlar eventos inflamatórios contribuindo com redução da vermelhidão, edema, trismo e dor nos estudos observados. A combinação ou não dos AINEs aos opioides reduz significativamente a dor, edema e o trismo em exodontia de terceiros molares. Todavia, novos ensaios clínicos com períodos prolongados e amostras significativas devem ser idealizados visando conceituar quais combinações e suas respectivas dosagens farmacológicas podem apresentar melhor eficácia analgésica.

**Palavras-chave:** Cirurgia bucal; Dente serotino; Anti-inflamatórios não esteroides; Analgésicos opioides; Ensino.

### Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used in third molar extraction due to their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects in the control of postoperative pain, swelling and trismus. Therefore, this study aimed to describe the effectiveness of NSAIDs as drug therapy, combined or isolated with opioids in the preoperative period in oral surgery of third molars. This is an integrative review study. For this, descriptors registered in DeCS/MeSH were applied in the indexed databases of PubMed, LILACS, IBECs and BBO and later interconnected through the Boolean operator "and". A total of 109 studies over a 5-year period (2018 to 2022) were retrieved. After analysis, 13 clinical trials with or without randomization were included. The literature shows promising effects on the therapeutic action of NSAIDs when administered preemptively for tooth extraction of third molars, showing a reduction in anti-inflammatory responses, contributing to a faster recovery of patients. Sodium diclofenac, meloxicam, nimesulide, ibuprofen, trometamol and flurbiprofen were efficient in controlling inflammatory events, contributing to the reduction of redness, edema, trismus and pain in the observed studies. The combination or not of NSAIDs with opioids significantly reduces pain, swelling and trismus in third molar extraction. However, new clinical trials with prolonged periods and significant samples should be designed in order to conceptualize which combinations and their respective pharmacological dosages may present better analgesic efficacy.

**Keywords:** Oral surgery; Serotine tooth; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Opioid analgesics; Teaching.

### Resumen

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan en la extracción de terceros molares debido a sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos en el control del dolor, la inflamación y el trismo posoperatorios. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo describir la efectividad de los AINE como terapia farmacológica, combinados o aislados con opioides en el período preoperatorio en cirugía oral de terceros molares. Este es un estudio de revisión integradora. Para ello se aplicaron descriptores registrados en DeCS/MeSH en las bases de datos indexadas de PubMed, LILACS, IBECs y BBO y posteriormente interconectados a través del operador booleano "and". Se recuperó un total de 109 estudios durante un período de 5 años (2018 a 2022). Después del análisis, se incluyeron 13 ensayos clínicos con o sin aleatorización. La literatura muestra efectos prometedores sobre la acción terapéutica de los AINE cuando se administran de forma preventiva para la extracción de dientes de terceros molares, mostrando una reducción en las respuestas antiinflamatorias, lo que contribuye a una recuperación más rápida de los pacientes. El diclofenaco sódico, el meloxicam, la nimesulida, el ibuprofeno, el trometamol y el flurbiprofeno fueron eficaces en el control de los eventos inflamatorios, contribuyendo a la reducción del enrojecimiento, el edema, el trismo y el dolor en los estudios observados. La combinación o no de AINE con opioides reduce significativamente el dolor, la inflamación y el trismo en la extracción de terceros molares. Sin embargo, se deben diseñar nuevos ensayos clínicos con períodos prolongados y muestras significativas para conceptualizar qué combinaciones y sus respectivas dosis farmacológicas pueden presentar una mejor eficacia analgésica.

**Palabras clave:** Cirugía oral; Diente de serotonina; Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos; Analgésicos opioides; Enseñanza.

## 1. Introdução

Os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) também conhecidos na literatura como "corticosteroides" são amplamente utilizados nas ciências da saúde devido sua ação anti-inflamatória, sendo a dexametasona, betametasona e prednisolona os principais representantes dessa categoria de fármacos (Andrade *et al.*, 2002; Damiani *et al.*, 2001). Além dos AIEs, existem os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), no qual incluem diversos ácidos independentes entre si e desempenham funções similares aos AIEs, mas que agem principalmente na inibição da enzima ciclo-oxigenase, diminuindo a formação de precursores das prostaglandinas e dos tromboxanos (Silva & Pereira, 2016).

Em procedimentos de exodontia de terceiros molares, sequelas pós-cirúrgicas como fraturas e infecções podem se manifestar, gerando dor (Wilken *et al.*, 2017; Costa-Araujo *et al.*, 2012; Saito *et al.*, 2012), limitação na abertura da boca (Quesada-Bravo *et al.*, 2021) e edemas (Costa-Araujo *et al.*, 2012). Portanto, a administração desses medicamentos pode ser

recomendada pelo profissional responsável pelo caso clínico com o objetivo de minimizar tais complicações e promover uma melhor recuperação ao paciente (Vicente *et al.*, 2013; Martins *et al.*, 2021; Costa-Araujo *et al.*, 2012; Andrade *et al.*, 2002; Damiani *et al.*, 2001; Pagnoncelli *et al.*, 1999).

A literatura sugere que a administração desses fármacos antes do procedimento cirúrgico de terceiros molares demonstra efetividade (Vicente *et al.*, 2013; Costa-Araujo *et al.*, 2012; Quesada-Bravo *et al.*, 2021). Dentre os fatores fisiológicos no controle da inflamação nesses procedimentos, os hormônios naturais são responsáveis pelo controle do metabolismo dos carboidratos, proteínas, além de gorduras, sendo considerados importantes na supressão da inflamação (Andrade *et al.*, 2002). A resposta inflamatória é uma característica de defesa do sistema imunológico frente a ataques gerados no tecido (Vicente *et al.*, 2013; Martins *et al.*, 2021; Saito *et al.*, 2012). Com essa resposta, mediadores químicos agem diretamente induzindo a ação de células inflamatórias para a região em que foi realizada o procedimento ou área afetada, ocasionando respostas como o calor, dor, edema ou perda da função (Vicente *et al.*, 2013; Martins *et al.*, 2021; Saito *et al.*, 2012; Derry *et al.*, 2009).

Com esse efeito, primeiramente a inflamação é considerada benéfica (Mason *et al.*, 2004), e o uso de medicamentos com a finalidade anti-inflamatória possibilita a exacerbação dessa inflamação, independentemente da dosagem administrada (Vicente *et al.*, 2013; Mason *et al.*, 2004). Assim, os glicocorticoides são considerados pela literatura científica como os medicamentos mais eficazes nesses casos, uma vez que inibem a enzima fosfolipase A2, diminuindo as manifestações clínicas que apresentam sintomas ao paciente (Vicente *et al.*, 2013). Um dos fatores característicos dessas complicações se dá por meio da ruptura da membrana celular, em que há a liberação de fatores de crescimento além de citocinas (Vicente *et al.*, 2013; Silva & Pereira, 2016; Quesada-Bravo *et al.*, 2021).

Uma das vias reguladoras neste processo é o cortisol endógeno, no qual age sobre a glândula suprarrenal e proporciona condições ideais para que o sistema responda a diversos estímulos, como infecções, lesões traumáticas e dor (Andrade *et al.*, 2002; Araujo *et al.*, 2012). Em pacientes que já realizam a utilização do medicamento devido a algum problema de saúde, em procedimento como a exodontia simples e cirurgia oral menor com grau de dificuldade reduzido, o ideal é que duplique a dose de seu uso no dia da intervenção e nos dias posteriores o tratamento anterior é retomado (Andrade *et al.*, 2002; Silva & Pereira, 2016).

Todavia, defende-se que o uso da corticoterapia deve ser reduzido ao máximo em dosagem e tempo possível (Andrade *et al.*, 2002; Saito *et al.*, 2012). Na prática clínica odontológica algumas contraindicações são destacadas na literatura científica (Costa-Araujo *et al.*, 2012), como em casos de pacientes com a presença de lesões de herpes simples ocular, doenças fúngicas sistêmicas, histórico de doenças psicóticas, tuberculose ativa ou histórico de hipersensibilidade aos fármacos (Andrade *et al.*, 2002). Outros possíveis casos a contraindicação podem ser variáveis, como em gestantes, diabéticos, cardiopatas, hipertensos, sendo o uso do medicamento nesses pacientes realizado de forma cautelosa e após verificação dos riscos e benefícios (Andrade *et al.*, 2002; Silva & Pereira, 2016).

Nessa perspectiva, outro grupo de fármacos utilizados na clínica odontológica são os opioides (Đanić *et al.*, 2017). Esses medicamentos são classificados como analgésicos, pertencentes a um grupo de drogas que possuem ação no sistema nervoso central, e assim como os AINEs e AIEs também são indicados no tratamento de dores que variam de moderadas a intensa (Wilker *et al.*, 2017; Saito *et al.*, 2012). Tais fármacos agem nos mecanismos envolvidos na percepção e a reação aos impulsos que atingem o sistema nervoso central (SNC) (Wilker *et al.*, 2017). Um dos fatores a serem avaliados é a dependência de suas substâncias, que se administrado em períodos prolongados pode causar a dependência no paciente (Wilker *et al.*, 2017). Assim, eles podem ser administrados de maneira isolada ou associada a algum AINE (Saito *et al.*, 2012; Đanić *et al.*, 2017), apesar de se ter um enfoque maior quando o paciente apresenta alguma tolerância ou alergia a algum AINE e outros medicamentos (Wilker *et al.*, 2017).

Portanto, diferentes grupos de medicamentos têm sido empregados de maneira combinada ou isolada em tratamentos odontológicos, como opióides, AIEs e AINEs (Costa-Araujo *et al.*, 2012; Quesada-Bravo *et al.*, 2021). Para o tratamento odontológico ideal, é de suma relevância preparar o paciente em seu aspecto físico e psicológico, possibilitando uma melhora em sua queixa principal (Andrade *et al.*, 2002). Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo descrever, sob a luz da literatura científica, a eficácia dos AINEs como terapia medicamentosa, combinada ou isolada a opioides no pré-operatório de exodontia de terceiros molares inferiores e/ou superiores no controle de dor, edema e trismo.

## 2. Metodologia

### 2.1 Fundamentação teórica

Trata-se de um estudo exploratório e descritivo, com desenho de pesquisa de caracterizado como uma revisão integrativa da literatura (RI). O estudo foi realizado entre os meses de fevereiro a março de 2022. Quanto este tipo de abordagem de pesquisa, Lanzoni E Meirelles (2011), bem como Mendes et al. (2008) defendem que ela contribui para a avaliação e integração de diversos resultados sobre uma determinada problemática com o intuito de compreendê-la de forma detalhada, a partir de estudos primários da literatura científica e assim gerar novos resultados para a comunidade científica.

Com base nessa contextualização, a estratégia de idealização do estudo foi realizada por meio dos 6 passos operacionais descritos por Sousa, Silva e Carvalho (2010), conforme descrito a seguir: 1º) elaboração da pergunta norteadora da pesquisa bibliográfica, 2º) busca na literatura científica de estudo relacionados a problemática, 3º) coleta de dados qualitativos e quantitativos dos estudos previamente selecionados, visando minimizar os riscos de erros durante a transcrição das informações, 4º) avaliação metodológica crítica dos artigos previamente incluídos com o objetivo de validar os métodos e resultados obtidos primariamente, 5º) discussão dos resultados visando comparar os achados da literatura para que assim possa-se identificar possíveis limitações presentes na literatura e delimitar tais temáticas para estudos futuros, 6º) apresentação do estudo final com os novos dados obtidos de forma pertinente e detalhada.

### 2.2 Elaboração da pergunta norteadora da pesquisa

Diante do exposto, a seguinte pergunta norteadora foi implementada com o objetivo de filtrar os estudos a serem incluídos: a utilização de AINEs de forma associada ou isolada a opioides é eficaz no processo de controle de eventos adversos no pós-operatório de exodontia de terceiros molares inferiores e/ou superiores? Com o objetivo de detalhar melhor os estudos a serem incluídos, o acrônimo PICO, descrito por Santos; Pimenta e Nobre (2007) foi consultado, onde P = População, I= Intervenção, C= Controle e O= Desfecho do estudo, conforme destacado na Tabela 1.

**Tabela 1 – Acrônimo PICO.**

Descrição	Sigla	Estratégia
População	P	Pacientes submetidos a exodontia de terceiros molares inferiores e/ou superiores
Intervenção	I	Opioides e/ou AINEs no controle da dor, edema e trismo pós-operatório.
Controle	C	Não utilizado.
Desfecho	O	Eficácia dos fármacos no controle da dor, edema e trismo.

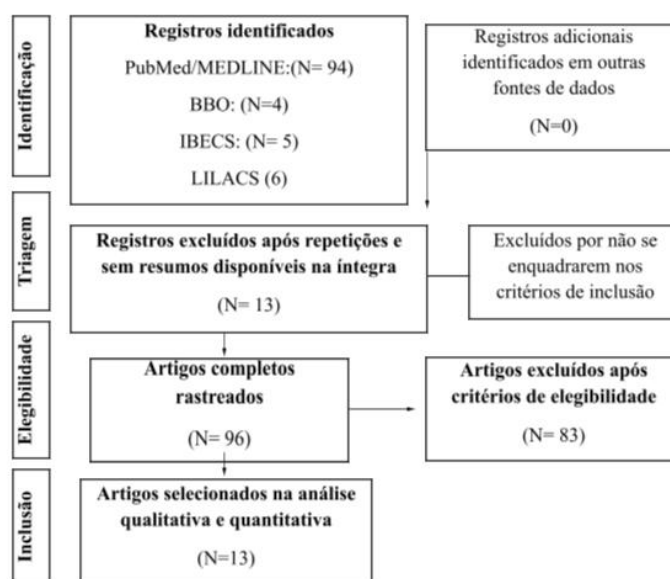
**Fonte:** Autores (2022), adaptado de Santos; Pimenta e Nobre (2007).

### 2.3 Estratégia de busca nas bases de dados

Para a idealização deste estudo, os descritores cadastrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical*

*Subject Headings* (MeSH) “molar third”, “anti-Inflammatory agentes”, “non-Steroidal” e “Surgery oral” foram interligados por meio do operador booleano “and” e posteriormente aplicados nas bases indexadas da PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS), além da Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO). Com a busca, um total de 109 estudos foram localizados em um recorte temporal de 5 anos (2018 a 2022). Assim, na base PubMed/MEDLINE, encontraram-se 94 artigos, LILACS 6, IBECS 5 e BBO 4. Após análise minuciosa dos títulos e resumos, avaliando os critérios de elegibilidade adotados, um total de 13 ensaios clínicos foram incluídos na amostragem final para discussão dos resultados, conforme destacado na Figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma PRISMA da estratégia de busca nas bases de dados.



Fonte: Autores (2022), adaptado por meio de Galvão; Pansani e Harrad (2015).

## 2.4 Critérios de elegibilidade

### 2.4.1 Inclusão dos estudos

Para que fosse possível selecionar os artigos para compor esse presente estudo de RI, os seguintes critérios de inclusão foram implementados: apenas ensaios clínicos, com ou sem randomização que utilizavam os AINEs associados ou isolados a opioides, de maneira preemptiva na cirurgia oral de terceiros molares inferiores e/ou superiores, publicados em um recorte temporal de 05 anos e sem a distinção de idiomas.

### 2.4.2 Exclusão dos estudos

Foram removidos desta RI trabalhos científicos caracterizados como revisões de literatura, livros, capítulos de livros, teses e dissertações de mestrado e doutorado, anais de eventos, estudos indisponíveis, estudos incompletos, documentos editoriais, artigos com duplicidade e demais estudos que não abordavam diretamente a temática da pesquisa, além de trabalhos não relacionados ao campo da Odontologia.

## 2.5 Tabulação dos dados quantitativos e qualitativos extraídos

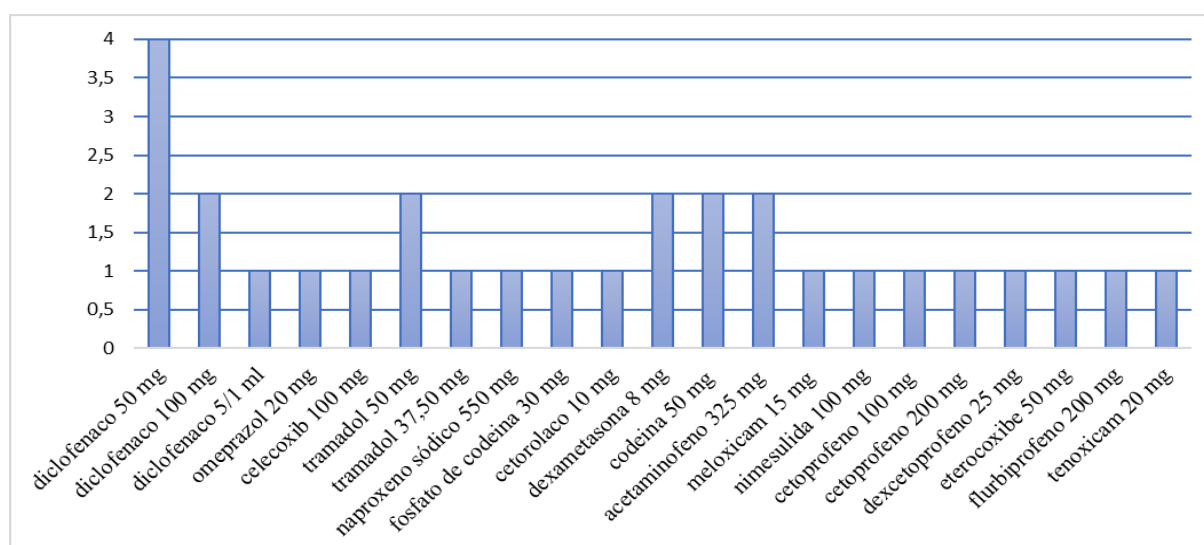
Todos os dados qualitativos e quantitativos foram coletados e tabelados na Tabela 2 por meio do *software Microsoft Excel* versão 2021, sendo destacados informações como o nome dos autores, ano de publicação, desenho do estudo, tipos de terapias medicamentosas utilizadas e resultados obtidos. Ademais, para remoção de artigos duplicados, utilizou-se do

gerenciador de referências *Mendeley Desktop 2.67.0*.

### 3. Resultados

Com a pesquisa, um total de 109 estudos foram localizados, e posteriormente após avaliação 13 ensaios clínicos com ou sem randomização foram incluídos por meio dos critérios de elegibilidades adotados sendo que nestes, o diclofenaco em posologia de 50 miligramas (mg) foi o medicamento mais presente na literatura (n=04), seguido do diclofenaco 100 mg (n=02), tramadol 50 mg (opioide) dexametasona 8 mg (n=02), codeína 50 mg (opioide) e o acetaminofeno 325 mg utilizado como medicamento resgate (n=02) apresentando resultados satisfatórios em sua aplicação no controle da dor, edema e trismo, conforme destacado no Gráfico 1.

**Gráfico 1 - Principais fármacos avaliados na literatura selecionada.**



**Fonte:** Autores (2022), por meio do software *Microsoft Excel* versão 2021.

Com base na análise dos estudos que utilizaram o opióide tramadol em posologia de 50 mg, foi observado que o fármaco obteve efeito reduzido quando comparado ao demais medicamentos avaliados, como o celecoxib 100 mg e cetorolaco 10 mg, uma vez que os fármacos foram mais bem tolerados e possuíram efeito analgésico superior (Akinbade *et al.*, 2019; Isiordia *et al.*, 2016). Observou-se ainda que a utilização do corticosteroide dexametaxona 8 mg associada aos AINEs ibuprofeno, diclofenaco e nimesulida obteve efeitos promissores no controle da dor, edema e trismo em 2 ensaios clínicos (Lima *et al.*, 2018; Barbalho *et al.*, 2017). Quanto aos parâmetros clínicos avaliados, todos os estudos observaram os efeitos dos fármacos na dor (n=13) e 8 avaliaram o edema e trismo. Se tratando das vias de administração dos medicamentos, a administração por via oral obteve maior incidência nos ensaios incluído (n=12), apenas um estudo administrou o medicamento de maneira injetável no local a ser realizada a cirurgia (Gorecki *et al.* 2018).

A presente RI identificou que os estudos que utilizaram a associação entre AINEs e opioide (n=7) obtiveram eficácia maior em comparação a administração de um opioide de maneira isolada. O diclofenaco em posologia de 50 e 100 mg apresentou efeitos reduzidos no controle da dor, edema e trismo em todos os estudos em que ele foi utilizado de maneira isolada (n=3). Todavia, a posologia de 1/5 mililitro (ml) do medicamento apresentou valores significativos em termos de eficácia e segurança, conforme destacado no estudo de Gorecki *et al.* (2018).

Assim, o trismo e edema pode ser reduzidos com a utilização dos AINEs, associados aos opioides nos estudos incluídos nesta presente RI. Com o intuito de destacar os principais dados dos ensaios clínicos selecionados, optou-se por tabular os dados quantitativos e qualitativos obtidos por meio da busca na literatura científica na Tabela 2.

**Tabela 2** – Principais dados quantitativos e qualitativos dos estudos extraídos por meio dos critérios de elegibilidade adotados.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Posologia	Resultados
Akinbade <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico duplo cego randomizado.	- Celecoxib, 100 mg - Tramadol, 50 mg (opioide)	Celecoxib foi mais eficaz e mais bem tolerado do que o tramadol.
Cigerim <i>et al.</i> , 2018	Estudo duplo-cego randomizado.	- Naproxeno sódico, 550 mg - Fosfato de codeína, 30 mg - Diclofenaco de potássio, 50 mg	Naproxeno sódico-fosfato de codeína foi mais eficaz para dor, edema e trismo.
Isiordia <i>et al.</i> , 2016	Ensaio clínico paralelo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	- Cetorolaco, 10 mg - Tramadol, 50 mg (opioide)	Cetorolaco oral teve efeito analgésico superior a 50 mg de tramadol.
Lima <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico controlado, randomizado, triplo-cego, tríplice-cego, boca dividida.	- Dexametasona, 8 mg (corticosteroide) - Diclofenaco de Sódio (50 mg) + codeína (50 mg) - Acetaminofeno (resgate)	Dexametasona 8 mg, apresentou melhor controle da dor e do edema.
Orozco <i>et al.</i> , 2016	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e de grupo paralelo.	- Diclofenaco, 100 mg - Meloxicam, 15 mg	Meloxicam obteve melhor analgesia pós-operatória e efeito anti-trismo.
Barbalho <i>et al.</i> , 2017	Ensaio clínico randomizado, triplo-cego e controlado.	- Dexametasona, 8 mg - Nimesulida, 100 mg	Dexametasona e nimesulida reduz a intensidade da dor.
Gonsalves <i>et al.</i> , 2018	Estudo randomizado, duplo-cego e cruzado.	- Diclofenaco (50 mg) - Codeína (50 mg) (opioide)	Diclofenaco oral com codeína foi mais eficaz no controle de parâmetros inflamatórios.
Martins <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico randomizado e triplo-cego.	- Cetorolaco 10 mg plus - Tramadol 37,5 mg (opioide) - Acetaminofeno, 325 mg	Cetorolaco e combinação de cetorolaco mais tramadol / acetaminofeno apresentaram bom controle da dor.
Simoneti <i>et al.</i> , 2018	Estudo randomizado e cruzado.	- Cetoprofeno 100 mg - Cetoprofeno 200 mg + Omeprazol 20 mg	Favoráveis ao cetoprofeno 200 mg + omeprazol 20 mg.
Villapando <i>et al.</i> , 2016	Ensaio clínico randomizado.	- Dexcetoprofeno trometamol, 25 mg	Abordagem clínica razoável no controle de respostas inflamatórias.
Gorecki <i>et al.</i> , 2018	Ensaio clínico randomizado e controlado.	- Diclofenaco <i>hydroxypropyl-β-Cyclodextrin</i> (HPβCD), 5 mg / 1 (mL)	Eficácia, segurança e tolerabilidade relativa do diclofenaco.
Isola <i>et al.</i> , 2019	Ensaio clínico randomizado e controlado.	- Diclofenaco, 50 mg - Etoricoxibe	Etoricoxibe mostrou uma maior redução na incidência e gravidade da dor.
Kaplan <i>et al.</i> , 2016	Estudo duplo-cego randomizado.	- Flurbiprofeno, 200 mg - Diclofenaco de sódio, 100 mg - Tenoxicam, 20 mg	Tenoxicam apresentou melhor eficácia analgésica e anti-inflamatória.

Fonte: Autores (2022).

#### 4. Discussão

A cirurgia oral de terceiros molares inferiores e superiores é comumente realizada por cirurgiões dentistas e buco-maxilo-faciais, e frequentemente é acompanhada de eventos adversos no pós-operatório que podem interferir na recuperação do paciente, como a presença de dor, edema e trismo (Martins *et al.*, 2019; Isiordia-Espinoza *et al.*, 2016). Dentre essas manifestações clínicas, a dor é o fator considerado mais relatado (Đanić *et al.*, 2017), sendo decorrente de uma resposta inflamatória do organismo em que vários mediadores estão envolvidos neste processo bioquímico como a histamina, bradicinina e prostaglandina (Martins *et al.*, 2019; Isiordia-Espinoza *et al.*, 2016). A intensidade em que o paciente avalia essa frequência de dor pode variar logo nas primeiras 24 horas pós-procedimento cirúrgico, sendo o pico da dor nas primeiras 12 horas quando o profissional da Odontologia administra anestésicos de média ação para o procedimento (Martins *et al.*, 2019; Isiordia-Espinoza *et al.*, 2016).

A analgesia preemptiva, ou seja, a administração de fármacos antes do procedimento cirúrgico pode ser realizada visando a redução desses parâmetros clínicos (Isiordia-Espinoza *et al.*, 2016; Ankinbade *et al.*, 2019). Três classes de medicamentos são utilizadas de maneira isolada ou associada com o intuito de reduzir essas respostas, sendo eles os

anestésicos locais, AINEs e opioides (Đanić *et al.*, 2017). Como resposta a esses estímulos, o uso de corticosteroides na prática odontológica possibilita a redução de edema, dor e trismo no pós-operatório de terceiros molares (Isiordia-Espinoza *et al.*, 2016). Nos estudos incluídos nesta presente RI os fármacos demonstraram resultados promissores, promovendo ao paciente uma recuperação mais rápida em termos clínicos (Isiordia-Espinoza *et al.*, 2016; Đanić *et al.*, 2017; Martins *et al.*, 2019; Isiordia-Espinoza *et al.*, 2016; Falci *et al.*, 2017; Ankinbade *et al.*, 2019).

Para Espinoza *et al.* (2019), a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais e a dexametasona possui efeitos terapêuticos promissores se tratando do manejo de eventos adversos inflamatórios após cirurgia de terceiros molares. Seus achados corroboram com os de Falci *et al.* (2017), no qual os autores destacaram que a dexametasona 8 mg possui efeitos promissores, uma vez que o fármaco foi comparado a metilprednisolona para o inchaço e o trismo e obteve resultados superiores no controle desses parâmetros. Nesse contexto, por meio da busca na literatura 4 (quatro) subtópicos foram observados com maiores incidências nos estudos incluídos, sendo eles: ação do celecoxib e cetorolaco associado/isolado ao opióide tramadol no controle de respostas inflamatórias; o uso da dexametasona no controle da dor e edema pós-operatório; diclofenaco associado ou isolado a codeína no controle da dor e edema pós-operatório, e a analgesia preemptiva na prevenção da hiperalgesia, conforme destacado a seguir.

#### **4.1 Ação do celecoxib e cetorolaco associado/isolado ao opióide tramadol no controle de respostas inflamatórias**

No ensaio clínico de Ankinbade *et al.* (2019), 90 pacientes foram avaliados com os fármacos celecoxib ou tramadol administrado por via oral logo após a extração de terceiros molares inferiores. Como resultados de seu estudo, 55% dos pacientes no grupo tramadol experimentaram efeitos adversos, mas nenhum no grupo celecoxib. Quanto a dor pós-operatória, avaliada por meio da Escala Visual Analógica (EVA), o grupo celecoxibe foi menor do que o grupo tramadol em um período de 4 horas de avaliação. Neste estudo, o fármaco celecoxib foi mais eficaz e tolerado do que o tramadol para o controle de respostas inflamatórias em exodontia de terceiros molares mandibulares.

Se tratando de outras opções farmacológicas disponíveis para o controle desses eventos, o cetorolaco vem demonstrando efeitos satisfatórios em sua administração, considerado por alguns autores na literatura como semelhante aos opioides e adequado quando o paciente apresenta dor moderada ou intensa (Martins *et al.*, 2019). Nesse contexto, o estudo de Ankinbade *et al.* (2019), descreve dados similares ao estudo de Isiordia *et al.* (2016), onde o tramadol também obteve efeitos inferiores ao cetorolaco, 10 mg administrado 30 minutos antecedentes ao procedimento cirúrgico por via oral em termos analgésicos. Esses resultados foram comprovados por meio da avaliação do tempo de cobertura analgésica que foi maior, evidenciando menos dor pós-operatória quando comparados ao grupo de pacientes que receberam tramadol por via intramuscular. Tais efeitos podem ser explicados pela patogênese da dor dentária, que é classificada pela literatura científica como amplamente inflamatória (Isiordia-Espinoza *et al.*, 2016).

Contudo, no estudo de Martins *et al.* (2019) o opióide obteve resultados promissores em associação ao cetorolaco mais tramadol e/ou acetaminofeno apresentaram no controle da dor pós-operatória. Os fármacos foram administrados em posologias de 37,5 e 325 mg respectivamente. Para os autores deste estudo, embora a administração dos medicamentos tenha demonstrado menor dor, essa avaliação não é considerada clinicamente relevante, uma vez que a diferença foi considerada reduzida. Assim, a associação de um medicamento do grupo dos AINEs como por exemplo o cetorolaco, com analgésicos opioides como o tramadol, possa reduzir a dor pós-operatória (Martins *et al.*, 2019).

Nesta presente RI observou-se que o fármaco tramadol quando administrado isoladamente em um recorte temporal de 30 minutos que antecede a cirurgia e avaliado em até 4 horas pós exodontia de terceiros molares demonstra resultados inferiores em comparação ao grupo testado com cetorolaco e celecoxibe. Nesse viés, Martins *et al.* (2019), destaca que a administração combinada de analgésicos pode proporcionar ao paciente maiores efeitos de analgesia do que os agentes individuais por meio



da ação sinérgica, além de permitir o uso de doses menores para que pode melhorar a tolerabilidade em sua administração.

#### **4.2 O uso da dexametasona no controle da dor e edema pós-operatório**

Com base na literatura avaliada, a dexametasona demonstrou efeitos satisfatórios no controle da dor pós-operatória em 2 estudos. Lima *et al.* (2018) em sua amostra de quinze pacientes saudáveis com idade média de 22,8 anos aplicou uma dose oral única de dexametasona, 8 mg e diclofenaco sódico 50 mg em associação à codeína 50 mg em um período de 1 hora antes do procedimento cirúrgico. Como resultados, a utilização da dexametasona promoveu melhores efeitos no controle da dor e edema em 48 horas em comparação ao diclofenaco sódico associado à codeína. Neste estudo não foram encontradas diferenças significativas quanto a utilização das drogas no controle do trismo.

Os resultados sugerem que a administração preventiva de dexametasona, em posologia de 8 mg, pode promover o controle da dor e edema em extrações bilaterais de terceiros molares inferiores impactados (Lima *et al.*, 2018). Nessa perspectiva, os achados de Lima *et al.* (2018) foram similares aos de Barbalho *et al.* (2017), onde evidência por meio de seu ensaio clínico que a administração de dexametasona 8 mg em associação ao nimesulida 100 mg reduz a intensidade da dor após exodontia de terceiros molares. Além disso, o edema e trismo foram semelhantes nos dois grupos de tratamento e diminuíram ao longo do tempo no pós-operatório.

#### **4.3 Diclofenaco associado ou isolado a codeína no controle da dor e edema pós-operatório**

O diclofenaco sódico é classificado como um AINE amplamente utilizado na medicina para o controle da dor inflamatória (Gorecki *et al.*, 2018). Em 3 ensaios clínicos incluídos nesta presente RI que utilizaram o diclofenaco em posologia de 50 e 100 mg como medicação em avaliação demonstraram efeitos inferiores quando o fármaco foi administrado de maneira isolada, todavia o fármaco quando administrado a um opioide obteve valores positivos no controle de respostas inflamatórias.

Nesse sentido, no estudo duplo-cego randomizado de Cigerim *et al.* (2018), os autores utilizaram de 3 fármacos, o naproxeno sódico em posologia de 550 mg, fosfato de codeína 30 mg e o diclofenaco de potássio 50 mg. Seus resultados destacam que a naproxeno sódico-fosfato de codeína foi mais eficaz para o controle da dor, edema e trismo em todos os grupos avaliados. Similar a esses achados, o estudo de Orozco *et al.* (2016) demonstrou que o Meloxicam obteve melhor analgesia pós-operatória e efeito anti-trismo em comparação ao diclofenaco em posologia de 100 mg. O fármaco foi comparado também com a dexametasona no estudo de Lima *et al.* (2018), etoricoxibe no estudo de Isola *et al.* (2019), e tenoxicam no estudo de Kaplan *et al.* (2016), onde em todos o diclofenaco em posologia de 50 e 100 mg apresentou eficácia analgésica e anti-inflamatória reduzidas no controle da dor.

Apesar do fármaco apresentar valores não representativos no controle dessas repostas, no estudo de Gonsalves *et al.* (2018), o fármaco foi promissor em sua aplicação. Esse feito foi possível devido a associação entre diclofenaco 50 mg e ao opioide codeína em posologia de 50 mg administrados por via oral. Se tratando do fármaco em posologia de 5 mg / 1 mL, no estudo de Gorecki *et al.* (2018) houve eficácia, segurança e tolerabilidade relativa do diclofenaco. O estudo contou com uma amostra de setenta e cinco pacientes que necessitaram de cirurgia de terceiros molares inferiores e foram divididos em 5 grupos, sendo o primeiro medicados com 5 mg/1 mL de diclofenaco HPβCD, o segundo com 12,5 mg/1 mL de diclofenaco HPβCD, terceiro com 25 mg/1 mL de diclofenaco HPβCD, quarto com 50 mg/1 mL de diclofenaco HPβCD, e quinto com 1 mL de placebo. A via de administração de escolha neste ensaio foi por meio da injeção no tecido da mucosa ao redor do local cirúrgico antes da cirurgia após a obtenção da anestesia local.

#### 4.4 Analgesia preemptiva na prevenção da hiperalgesia

A remoção bilateral de dentes com nomenclatura de terceiros molares inferiores em posições semelhantes é atualmente o modelo mais avaliado pela literatura científica com a utilização farmacológica de novos compostos para o tratamento da dor pós-operatória, como analgésicos e anti-inflamatórios (Simoneti *et al.*, 2018; Martins *et al.*, 2019; Isiordia-Espinoza *et al.*, 2016). Esse método é recomendado em procedimentos cirúrgico devido a manipulação de alguns tecidos que podem ser traumatizados e são compostos de áreas que contêm vasos sanguíneos e linfáticos, alterando sua estrutura funcional e gerando respostas como a dor e o edema (Simoneti *et al.*, 2018; Martins *et al.*, 2019). Nesse sentido, com uma menor prevalência de estudos o cetoprofeno e omeprazol também foram avaliados no controle dessas respostas pós exodontia de terceiros molares em apenas um estudo. Nesse viés, no estudo de Simoneti *et al.* (2018), os resultados foram favoráveis ao cetoprofeno 200 mg em associação ao omeprazol 20 mg no efeito analgésico.

Apesar de que seja difícil estabelecer a extensão do procedimento na prática odontológica, é fundamental verificar e avaliar o tempo de procedimento a ser realizado, além da avaliação do trauma provocado pelo procedimento e a possibilidade de eventos adversos como a dor pós procedimento, principalmente em áreas que possuem inflamação (Andrade *et al.*, 2002). Os grupos de medicamentos avaliados nos ensaios clínicos incluídos nesta presente RI apresentaram efeitos semelhantes no controle de eventos adversos presente pós exodontia de terceiros molares inferiores e superiores. Além dos fármacos já conhecidos pela literatura científica para o controle de respostas onflamatóriaas, recentes abordagens avaliaram o efeito do Dexcetoprofeno trometamol no controle desses parâmetros. Trata-se de um fármaco classificado como AINE recém-desenvolvido que pertencente ao grupo do ácido arilpropiónico (McGurk *et al.*, 2017). Nesta RI, apenas um ensaio fez a avaliação da eficácia deste fármaco no qual demonstrou-se uma abordagem clínica razoável no controle de respostas inflamatórias presentes em exodontia de terceiros molares inferiores (Villapando *et al.*, 2016).

Em suma, nenhuma reação adversa com a administração dos medicamentos avaliados foi descrita na literatura incluída. Isso se deve ao fato de que os AINEs de escolha foram administrados em um período curto de avaliação. Além disso, um destaque para o tramadol em posologia de 37,5 e 50 mg, onde o fármaco quando administrado por via oral e de maneira isolada demonstra eficácia reduzida no controle de parâmetros inflamatórios clínicos em sua aplicação, apesar de seu baixo grau de dependência. Se tratando da utilização de medicação resgate nos ensaios incluídos, o tempo de aplicação variou entre 7 e 16 horas a depender do fármaco de escolha pelo profissional, sendo acetaminofeno 325 mg o medicamento de escolha em 2 estudos incluídos.

#### 5. Considerações Finais

A administração de AINEs de maneira preemptiva, combinada ou isolada a opioides apresentou reduções significativas nos parâmetros de dor, edema e trismo presentes no pós-operatório de exodontia de terceiros molares inferiores e superiores, com destaque para a dexametasona 8 mg e diclofenaco 50 mg em associação ao opioide codeína 50 mg. A abordagem clínica demonstrou-se eficaz, reduzindo desconfortos e promovendo uma melhor recuperação ao paciente. Com base nessas informações, este estudo pode auxiliar cirurgiões-dentistas e buco-maxilo-faciais quanto a escolha da terapêutica preemptiva medicamentosa que possui maiores incidências na literatura científica, bem como os benefícios neste procedimento com base na avaliação do histórico de cada paciente.

Todavia, a presente estudo de RI apresentou algumas limitações por meio da análise dos estudos incluídos, um vez que os ensaios clínicos com randomização possuíram amostragem coletada e tempo de avaliação reduzidos, além de escassez de dados na literatura referente a qual combinação e suas respectivas dosagens farmacológicas podem apresentar melhor eficácia no controle da dor, edema e trismo, o que posteriormente sugere-se que novos estudos sejam idealizados com enfoque nessa abordagem, com o objetivo de elucidar melhor a terapêutica medicamentosa com AINEs e opioides na prática clínica

odontológica, e assim promover melhores resultados no controle de parâmetros inflamatórios em cirurgia oral de terceiros molares inferiores e/ou superiores.

## Referências

- Akinbade, A. O, Ndukwe, K. C, & Owotade, F. J. (2019). Comparative analgesic efficacy and tolerability of celecoxib and tramadol on postoperative pain after mandibular third molar extraction: A double blind randomized controlled trial. *Niger J Clin Pract.* 22(6), 796-800. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_544\\_18](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_544_18).
- Andrade, E. D, Ranali, J, & Volpato, M. C. (2002). Pacientes que requerem cuidados especiais. In: *Terapêutica medicamentosa em odontologia*. 4. ed. São Paulo: *Artes médicas*, 93-140.
- Barbalho, J. C, Vasconcellos, R. J. H, Morais, H. H, Santos, L. A. M, Almeida, R. A. C, Rêbello, H. L, Lucena, E. E, & Araújo, S. Q. (2017). Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 46(2), 236-242. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.011>.
- Cigerim, L., & Eroglu, C. (2018). Comparison of Clinical Efficacies of Preoperatively Initiated Naproxen Sodium-Codeine Phosphate in Combination, Diclofenac Potassium, and Benzydamine Hydrochloride for Pain, Edema, and Trismus After Extraction of Impacted Lower Third Molar: A Randomized Double-Blind Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 76(3):495-502. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.08.041>.
- Costa-Araújo, F. A, Santos, T. S, Morais, H. H. A, Laureano-Filho, J. R, Silva, E. D. O, & Vasconcellos, R. J. H. (2012). Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40(8), e346-e349. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2012.01.018>.
- Damiani, D., Kuperman, H, Dichtchekian, V, Manna, T. D, & Setian, N. (2001). Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício. *Pediatrics*, 23(1), 71-82.
- Danić, P., Salarić, I., & Macan, D. (2017). New Findings on Local Tramadol Use in Oral Surgery. *Acta Stomatologica Croatica*, 51(4), 336-344. <https://doi.org/10.15644/asc51/4/9>.
- Derry, C., Derry, S., Moore, R.A, McQuay, H. J. (2009). Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004234.pub3>.
- Espinoza, I., Bologna-Molina, R. E, Hernández-Miramontes, Y. A, Zapata-Morales, J. R, Alonso-Castro, A. J, Martínez-Morales, F, Sánchez-Enriquez, S, Serafín-Higuera, N. A, Pérez-Cortez, G, & Torre, L. F. (2019). Pharmacological Control of Complications Following to Third Molar Removal: Evidence Based on A Meta-Analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 69(1), 5-11. <https://doi.org/10.1055/a-0637-8948>.
- Falci, S. G. M, Lima, T. C, Martins, C. C, Santos, C. R. R, & Pinheiro, M. L. P. (2017). Preemptive Effect of Dexamethasone in Third-Molar Surgery: A Meta-Analysis. *Anesth Prog.* 64(3), 136-143. <https://dx.doi.org/10.2344/2Fanpr-64-05-08>.
- Galvão, T. F, Pansani, T. S. A, & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e serviços de saúde*, 24(1), 335-342. <https://doi.org/10.1002/jcph.1998.38.s1.46>.
- Gorecki, P., Rainsford, K.D., Taneja, P., Bulsara, Y., Pearson, D., Saund, D., Ahmed, B., & Dietrich, T. (2018). Submucosal Diclofenac for Acute Postoperative Pain in Third Molar Surgery: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Dent Res.* 97(4), 381-387. <https://doi.org/10.1177/0022034517744207>.
- Isirdia-Espinoza, M. A., Pozos-Guillen, A., Martinez-Rider, R., & Perez-Urizar, J. (2016). Comparison of the analgesic efficacy of oral ketorolac versus intramuscular tramadol after third molar surgery: A parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 21(5), e637-e643. <https://doi.org/10.4317/medoral.21077>.
- Isola, G., Matarese, G., Alibrandi, A., Dalessandri, D., Migliorati, M., Pedullà, E., & Rapisarda, E. (2019). Comparison of Effectiveness of Etoricoxib and Diclofenac on Pain and Perioperative Sequelae After Surgical Avulsion of Mandibular Third Molars: A Randomized, Controlled, *Clinical Trial.* *Clin J Pain.* 35(11), 908-915. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000748>.
- Kaplan, V., & Eroglu, C.N. (2016). Comparison of the Effects of Daily Single-Dose Use of Flurbiprofen, Diclofenac Sodium, and Tenoxicam on Postoperative Pain, Swelling, and Trismus: A Randomized Double-Blind Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 74(10), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.05.015>.
- Lanzoni, G. M. M. & Meirelles, B. H. S. (2011). Liderança do enfermeiro: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 19(3), 1-8.
- Lima, T. C, Bagordakis, E, Falci, S. GM, Santos, C. R. R, & Pinheiro, M. L. P. (2018). Pre-Emptive Effect of Dexamethasone and Diclofenac Sodium Associated With Codeine on Pain, Swelling, and Trismus After Third Molar Surgery: A Split-Mouth, Randomized, Triple-Blind, Controlled Clinical Trial. *J Oral MaxillofacSurg.* 76(1), 60-66.
- Martins, L. D, Rezende, M, Chibinski, A. C, Loguercio, A. D, Bortoluzzi, M. C, Araújo, J, & Reis, A. (2021). Does Ketorolac reduce the intensity of postoperative pain after impacted third molars surgery in adults compared to the use of tramadol? A systematic review and meta-analysis. *Research, Society and Development*, 10(3), e19410313137. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13137>.
- Martins, L. D, Rezende, M, Loguercio, A. D, Bortoluzzi, M. C, Reis, A. (2019). Analgesic efficacy of ketorolac associated with a tramadol/acetaminophen combination after third molar surgery - a randomized, triple-blind clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 24(1), e96-e102.
- Mendes, K. D. S, Silveira, R. C. C. P, & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 17 (4), 758-764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.

- Orozco-Solís, M., García-Ávalos, Y., Pichardo-Ramírez, C., Tobías-Azúa, F., Zapata-Morales, J.R., Aragon-Martínez, O.H., & Isirdia-Espinoza, M.A. (2016). Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 21(1), e127-134. <https://doi.org/10.4317/medoral.20925>.
- Pagnoncelli, R. M. & Silva C. A. G. (1999). Uso de corticosteroide para redução da resposta inflamatória após a remoção de terceiro molar: proposição de uma técnica. *Rev Odonto Ciênc*, 14(27), 179-191.
- Quesada-Bravo, F. J., García-Carricondo, A. R., Espín-Gálvez, F., Fernández-Sánchez, C., Fernández-Ginés, D., Requena-Mullor, M., & Alarcón-Rodríguez, R. (2021). Comparative Study between the Combination of Dexamethasone and Bupivacaine for Third Molar Surgery Postoperative Pain: A Triple-Blind, Randomized Clinical Trial. *Journal of clinical medicine*, 10(21), 5081. <https://doi.org/10.3390/jcm10215081>.
- Saito, K., Kaneko, A., Machii, K., Ohta, H., Ohkura, M., Suzuki, M. (2012). Efficacy and safety of additional 200-mg dose of celecoxib in adult patients with postoperative pain following extraction of impacted third mandibular molar: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study in Japan. *Clinical therapeutics*, 34(2), 314-328.
- Santos, C. M. C., Pimenta, C. A. M., Nobre, M. R. C. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, [S.L.], 15(3), 508-511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.
- Santos, P. L., Caldeira, J. E., Junior, I. R. G., & Aranega, A. M. (2011). Assistência cirúrgico-odontológica a pacientes imunodeprimidos por uso crônico de corticoides. *RFO UPF [online]*, 16(2), 224-228.
- Silva, R. N. F., & Pereira, L. C. G. (2016). O uso de antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais no controle da dor e do edema em cirurgia de terceiros molares. *Journal of Dentistry & Public Health*, 7(1). <http://dx.doi.org/10.17267/2238-2720revbahianaodonto.v7i1.769>.
- Simoneti, L. F., Weckwerth, G. M., Dionísio, T. J., Torres, E. A., Zupelari-Gonçalves, P., Calvo, A. M., Lauris, J. R., Faria, F. C., & Santos, C. F. (2018). Efficacy of Ketoprofen With or Without Omeprazole for Pain And Inflammation Control After Third Molar Removal. *Braz Dent J*. 29(2), 140-149. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201802254>.
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Integrative review: what is it? how to do it?. *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102-106.
- Vicente, Â., Loffi, A. O. B., & Nesi, H. (2013). Uso de corticosteroide no pré-operatório em cirurgia de terceiros molares. *Rev. Bras. Odontol. [online]*, 70(1), 22-27.
- Villalpando, V. E., Bolaños, D. C., Moscoso, A. G., Ito, D. M., Rider, R. M., Espinoza, M. I., & Guillen, A. P. (2016). Comparison of the analgesic efficacy of preoperative/postoperative oral dexketoprofen trometamol in third molar surgery: A randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg*. 44(9), 1350-1355. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.06.002>.
- Wilken, I. S., & Abreu, M. H. N. G. (2017). Utilização de analgésicos opioides após exodontia de terceiros molares: uma revisão da literatura científica. *Arquivos em Odontologia*, 53(1), 2017.
- Zupelari-Goncalves, P., Weckwerth, G. M., Calvo, A. M., Simoneti, L. F., Dionisio, T. J., Brozoski, D. T., Torres, E. A., Lauris, J. R. P., Faria, F. A. C., & Santos, C. F. (2017). Efficacy of oral diclofenac with or without codeine for pain control after invasive bilateral third molar extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 46(5):621-627. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.01.008>.