

# CONTROLE DO PROCESSO INFLAMATÓRIO NA ODONTOLOGIA COM ANTI-INFLAMATORIOS NÃO-ESTEROIDAIIS

## CONTROL OF INFLAMMATORY PROCESS IN DENTISTRY WITH NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY

FERNANDA CAROLINE BABETO DE **SOUZA**<sup>1</sup>, MICHEL ZINI MOREIRA DA **SILVA**<sup>2</sup>

1. Acadêmica do Curso de Graduação de odontologia da Faculdade ININGÁ; 2. Mestre e Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial na Universidade Sagrado Coração de Bauru - SP, Professor do Curso de Odontologia da UNINGÁ.

\*Rua Rio Barreiro, 943. Parque Residencial Tuiuti, Maringá. Paraná, Brasil. CEP: 87043-190. [fernandababeto@gmail.com](mailto:fernandababeto@gmail.com)

Recebido em 01/09/2014. Aceito para publicação em 10/09/2014

### RESUMO

Na área odontológica, a terapia medicamentosa ocupa um papel importante, com ênfase nos anti-inflamatórios não esteroides. Porém, muitos cirurgiões – dentistas apresentam dificuldade na seleção correta destes medicamentos. A partir deste motivo, a revisão literária tem por objetivo esclarecer de forma simples e objetiva, o grupo de medicamentos dos anti-inflamatórios não esteroides, com enfoque nos inibidores seletivos da COX-2, primeira geração Nimesulida, e segunda geração, celecoxibes e etoricoxibe. Lembrando também dos inibidores não seletivos da COX-2, entre eles estão o diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno. Esta revisão de literatura utilizou como meio de pesquisa, banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados LILACS e Scielo, PubMed, MEDLINE no período de 2000 à 2014 em língua portuguesa e texto completo. Revistas, internet. Nas revistas e na internet foram encontradas notícias mais atualizadas já nos livros foram encontradas notificações como base mais científica e detalhada sobre o assunto que por fim, ajudaram a desenvolver a revisão de literatura. Em síntese, os anti-inflamatórios não esteroides seletivos da Cox-2, quando bem indicado e selecionado, apresentam uma boa opção na clínica terapêutica odontológica para obtenção de melhores resultados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anti-inflamatórios, inibidores de Ciclo-Oxigenase 2, odontologia.

### ABSTRACT

In dentistry, drug therapy plays an important role, with an emphasis on anti-inflammatory drugs. However, many surgeons - surgeons have difficulty in the correct selection of these medicines. From this reason, the literature review aims to clarify a simple and objective way, the group of medicines anti-inflammatory drugs, with a focus on selective COX-2 inhibitors, nimesulide first generation and second generation, celecoxibe and etoricoxibe. Also of nonselective COX-2 inhibitors, which include diclofenac, ibuprofen and naproxeno. This literature review used as a means of research, database of the Virtual Health Library (VHL), in LILACS and Scielo, PubMed, MEDLINE from 2000 to. In books and on the internet since most updated news notifications were

found in the books as more scientific and detailed about it that finally helped develop the literature review base were found. In summary, the anti-inflammatory steroids nonselective COX-2, when properly indicated and selected have a good option in clinical dental therapy to achieve better results.

**KEYWORDS:** Anti-Inflammatory, dentistry, cyclooxygenase 2 inhibitors.

### 1. INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos no setor da saúde é muito utilizado no tratamento de patologias, amenizando o sofrimento humano. De acordo com a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), os medicamentos são produtos farmacêuticos, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico, portanto, satisfazendo as necessidades prioritárias de saúde da população<sup>1</sup>.

Na área odontológica, a dor é uma das principais queixas que levam o paciente a procurar atendimento odontológico, porém, muitas vezes esses sintomas não são bem abordados pelos cirurgiões-dentistas que atuam nos serviços realizando avaliações imprecisas do quadro da dor e inflamação com subutilização do arsenal antiálgico, que implica no controle da dor e resposta inflamatória<sup>2</sup>.

A propósito, o controle da dor de origem inflamatória aguda em odontologia tem várias características únicas. A dor não só sinaliza lesão tecidual, mas também age como um impedimento para a maioria dos procedimentos odontológicos, atrasando a retomada das atividades normais, após procedimentos cirúrgicos, endodôntico, protético e restaurador<sup>3</sup>.

Assim, de acordo com Tortamano (2005)<sup>4</sup>, a terapêutica clínica ocupa um papel de destaque nos tratamentos odontológicos, ficando a terapêutica medicamentosa restrita ao papel de complementação clínica do profissional, mas o que não quer dizer que não seja constante-

mente utilizada.

E segundo Andrade (2006)<sup>3</sup>; a dor de origem dental ou de seus anexos quase sempre é de caráter inflamatório aguda e frequentemente se instala de forma espontânea. Nesses casos, a medicação é apenas coadjuvante aos procedimentos de ordem local. Por exemplo, no tratamento de uma pulpite irreversível, dificilmente uma droga analgésica ou anti-inflamatória conseguira, por si, aliviar ou suprimir a dor sem auxílio da pulpotomia ou pulpectomia.

Portanto, o uso destas substâncias químicas como analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos é o mais comumente receitado, pois o cirurgião-dentista se depara por situações de dor infecção, inflamação, ansiedade e inquietação<sup>3</sup>.

Na visão de TORTAMANO, Nicolau; ARMONIA (2005)<sup>4</sup>, Dependendo do efeito farmacológico desejado pelo profissional, este poderá optar por esta ou aquela droga de escolha. Também é preciso levar em consideração enfatizando, pois quando um grupo de medicamentos tem a sua atividade anti-inflamatória aumentada, não acontece incremento do efeito antitérmicos e analgésico.

Por sua vez, a medida que aumenta a ação anti-inflamatória de uma droga, que também apresenta atividade analgésica, haverá maior número de efeitos adversos, quando comparada a um fármaco que só provoca analgesia. Toda a classe medica e odontológica, tem perfeito conhecimento, no que diz respeito aos efeitos dos analgésicos e antitérmicos visto que a literatura não deixa dúvidas em relação a esse grupo de drogas<sup>5</sup>.

Entretanto, de maneira preponderante o cirurgião-dentista deve possuir uma serie de conhecimento adquiridos sobre farmacologia e terapêutica, considerando também casos em específico de cada paciente, satisfazendo de maneira eficaz segura racional a indicação destes medicamentos.

Para melhor entendimento da etiopatogenia das respostas inflamatórias e mecanismo de ação destes fármacos, agregado a uma condição essencial para sua prevenção ou tratamento, esclarecendo de forma simples e objetiva esse grupo de medicamentos, podendo assim, possibilitar uma melhor escolha quanto à prescrição, seguindo uma breve revisão literária sobre o assunto.

Os principais anti-inflamatórios utilizados na prática clínica diária, podem ser divididos em hormonais e não hormonais de acordo com sua origem e semelhança. Os primeiros são os corticosteróides, hormônios naturais ou sintéticos, os demais fazem parte de um grupo de fármacos com propriedades anti-inflamatórias não esteroidais.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada através de revisão bibliográfica com artigos nacionais e internacionais obtidos das

bases de dados scielo, MEDLINE, EBSCO, Google acadêmico, revistas e livros com o intuito de realizar uma análise critica sobre o controle do processo inflamatório na odontologia com anti-inflamatórios não-esteroidais.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### A fisiopatologia da dor

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) define a dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal lesão”, portanto, o intuito da sensação dolorosa é proteção. A dor é aceita como um sinal de proteção do organismo contra o dano tecidual e serve também para o clínico como guia de diagnóstico<sup>6</sup>.

Entretanto a percepção dolorosa é a capacidade que o indivíduo apresenta frente à reação e percepção a um estímulo doloroso. Como a dor é subjetiva, cada paciente reage de maneira diferente a um determinado estímulo doloroso<sup>6</sup>.

Além disso, as estruturas nervosas livres são estruturas específicas para a recepção dos estímulos dolorosos, porém não são únicos, ainda que não exista estímulo específico para o tipo de receptor. Do mesmo modo estímulos de calor, frio, mecânico, elétrico e químico podem excitar estes receptores e gerar impulsos nervosos, no que diz respeito à condução ao Sistema Nervoso Central (SNC). As fibras nervosas condutoras para a dor são do grupo A - delta e C<sup>7</sup>.

A Fibra A - delta conduz com uma velocidade de 12 a 30 metros por segundo e as do tipo C de 0,5 a 2 metros por segundo. Posto que as fibras nervosas dividem-se em A (alfa, beta, gama e delta), B e C. Elas possuem diâmetro diferente e conduzem impulsos sensitivos e motores com velocidades diferentes<sup>8</sup>.

Lembrando que na medula espinhal os impulsos sensitivos são conduzidos pelo feixe trato espinotalâmico Anterolateral, passam pela formação reticular e tálamo e se projetam para córtex cerebral. Como não existe um centro cortical da dor, conseqüentemente todo o córtex cerebral pode ter responsabilidade por esse tipo de sensação<sup>9</sup>.

A dor pode ser classificada como superficial e profunda. A dor superficial é localizada como picadas de agulha, incisão de tecidos moles. A dor profunda é irradiada e referida a outras áreas, além de ser desagradável, provoca náuseas, palidez e sudorese.

Portanto, estes sintomas ocorrem por via sensitiva ou aferente, fazem sinapse com vias motoras ou eferentes, que inervam vasos, glândulas e trato gastrointestinal. A dor referida ou reflexa leva a percepção de sensação dolorosa em regiões distantes do órgão de origem, o que, eventualmente pode levar a erro de diagnostico, por sua

vez deve ser muito bem conhecida e interpretada<sup>4</sup>.

Na intensidade dolorosa, descartando os aspectos psicológicos, depende da frequência do impulso nervoso sensitivo gerado por um receptor, e o número de receptores dolorosos ativados. Com enfoque de combate do fenômeno doloroso nesta revisão de literatura o bloqueio do estímulo nos receptores periféricos (analgésicos e anti-inflamatórios).

### **Fisiopatologia da inflamação**

O processo inflamatório é útil e necessário para o organismo. A inflamação é uma resposta de defesa do organismo contra diferente tipo de agressão causado por micróbios, agentes físicos, químicos, necrose tecidual ou reações imunológicas<sup>10</sup>.

Essa agressão leva a chamada lesão primária que se caracteriza por uma desnaturação de macromoléculas, queda de PH, liberação de substâncias como histamina, serotonina, cininas, prostaglandina, enzimas proteolíticas e mucolíticas, que produzem mudanças vasculares e celulares que, agora, constituem a fase racional. Nesta fase, por ação das substâncias citadas, ocorre vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar e migração celular. Os sinais clínicos locais são dor, calor, rubor, edema e perda de função<sup>4,10</sup>.

A dor é um dos sinais clínicos que aparece por ação de fatores mecânicos e químicos provocados pela histamina, serotonina, cininas e prostaglandinas, que diretamente ou indiretamente estimulam as terminações nervosas livres (receptores da dor)<sup>11</sup>.

Lembrando, que os períodos mais prolongados de dor e inflamação estão interligados as reações resultantes da formação de prostaglandina a partir do ácido araquidônico. As prostaglandinas têm sua síntese desencadeada por fosfolipídios da membrana celular lesada, através da ação da fosfolipase A2, dando origem ao ácido araquidônico. Este ácido graxo quando ativado pelas ciclooxigenases origina as prostaglandinas, tromboxanas e prostacilinas<sup>11</sup>.

O ácido araquidônico quando ativado pela lipoxigenase da origem aos leucotrienos, que são substâncias com atividade alérgica. As prostaglandinas não têm ação algogena direta, mais potencializam a atividade da histamina e bradicinina.

A agregação plaquetária é favorecida pelas tromboxanas que são vasoconstritoras. Além de a prostacilinas ser vasodilatadoras e inibirem a agregação plaquetária, elas favorecem a fibrinólise. Os leucotrienos tem grande poder alérgico, e atraem glóbulos brancos<sup>13</sup>.

### **Fisiopatologia da febre**

A termorregulação é a capacidade de o corpo manter a temperatura corpórea equilibrada entre a produção e perda de calor. O sistema termorregulador humano permite variações de 0,2 a 0,4 °C ao redor de 37 °C para

manutenção das suas funções metabólicas, ou seja, o valor normal oscila entre 36 °C e 37°C. Estas reações estão relacionadas ao metabolismo e a atividade muscular do indivíduo<sup>14</sup>.

A propósito, grande parte do calor corporal é produzida pelas atividades de tonos musculares, ação dinâmica específica dos alimentos (ADE) e variações do metabolismo basal. O calafrio é consequência da atividade muscular, provoca forte aumento do consumo de e oxigênio e da produção de calor. Lembrando que esta aumenta pelo frio e emoções. Por meio das proteínas ingeridas aumentam a produção de ADE do que as gorduras e carboidratos. O metabolismo é mínimo, ou seja, menor produção de calor quando o indivíduo se encontra na temperatura de neutralidade térmica, em que ele tem sensação de frio ou calor<sup>15</sup>.

O calor é eliminado por respiração, micção, condução e evaporação. O equilíbrio entre a produção e eliminação de calor mantém-se a temperatura corporal, através do hipotálamo, estruturas do SNC, que tem dois centros reguladores: centro de luta contra o calor e centro da luta contra o frio. Estes centros são estimulados pela temperatura do sangue e estímulos oriundos principalmente dos receptores de temperatura da pele.

Portanto, a febre é consequência de uma resposta defensiva do organismo, contra o agente agressor que são substâncias progênita, lesões nervosas, ambiente quente, toxinas bacterianas e drogas que descontrolam o hipotálamo. O ser humano diminui as perdas de calor. A vasoconstrição que pode ser detectado através da isquemia e o esfriamento da pele provocam a diminuição e perda de calor<sup>16</sup>.

O aumento da secreção de adrenalina e hormônios tireoidianos são modificações que aumentam a produção de calor que consiste no calafrio. A seguir de um novo estabelecimento de temperatura, em níveis mais elevados, volta a ocorrer o equilíbrio entre a produção e eliminação de calor.

A eliminação da causa da febre, ou utilização de drogas antitérmicas provoca o reequilíbrio do hipotálamo e ocorre, a diminuição da produção e aumento da eliminação do calor. Dessa forma, a redução do calor é resultado do vaso dilatação cutânea generalizada e sudorese abundante. A diminuição da produção de calor acontece pela diminuição do tono muscular e queda do metabolismo<sup>4</sup>.

As substâncias que desajustam o hipotálamo em relação à febre, são as prostaglandinas da série E, oriundas do ácido araquidônico. A inibição da formação das prostaglandinas impede o aparecimento da febre ou corrige do quadro febril, um exemplo o ácido acetilsalicílico.

Porém, outros inibidores da formação da prostaglandina os anti-inflamatórios com atividade potente não são drogas com alta efetividade no combate da febre. Com isso, a prostaglandina não é a única substância endógena

causadora da febre. Lembrando que o aumento da atividade analgésica e anti-inflamatória do fármaco não implica obrigatoriamente no incremento da atividade anti-pirética<sup>17,18</sup>.

Portanto, é contraditório indicar um anti-inflamatório potente, portador de muitos efeitos adversos, para combater a febre, quando o quadro clínico não justificar plenamente o uso deste tipo de droga.

Em sequência será realizada nesta revisão de literatura uma abordagem clínica, tomando-se como referência o efeito farmacológico desejado dos Anti-inflamatórios Não-esteróides (AINES).

### **Anti-inflamatórios não-esteróides (AINES)**

Os AINES possuem propriedades analgésicas, anti-térmica, anti-inflamatória e antitrombótica. A ação deste grupo atua na inibição de síntese de prostaglandina, efetuada mediante inativação da ciclooxigenases constitutiva (Cox-1) e induzível (Cox-2). A ciclooxigenase 1 é responsável pelo efeito fisiológico da prostaglandina em sítios gástricos e renais. Já a ciclooxigenase 2 surge em áreas de inflamação. A inibição da Cox-1 é responsável por alguns dos efeitos adversos dos anti-inflamatórios não-esteróides, como as toxinas renais e gastrointestinais<sup>17,18,19</sup>.

Em processos inflamatórios, em que a dor, edema e disfunção trazem desconforto para paciente, estão indicados os AINES. Porém não devem ser escolhidos quando o processo odontológico acarretar somente de dor, neste caso deve ser escolhido uma analgesia de intensidade adequada.

Lembrando que não deve ser administrado anti-inflamatório em conjunto com antibiótico em processo infeccioso. Além disso, a reação inflamatória constitui-se em defesa do organismo, para evidencia a lesão clinicamente, quanto limitar o processo. Mesmo potente anti-inflamatório não inibe o crescimento bacteriano. Dessa forma, a infecção deve ser primária e tratada especificamente com antimicrobianos<sup>20</sup>.

No grupo dos anti-inflamatórios não esteróides (AINES) estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados na prática odontológica e médica. Esse grupo de medicamentos classificados como: derivados do ácido salicílico, derivados da dicetopirazolidina, derivados do ácido antranílico, derivados da benzotiazina a indometacina e os derivados arilcanoicos<sup>20,21</sup>.

O salicilato possui atividade anti-inflamatória entre outras ações. Este efeito do medicamento apresenta a capacidade de diminuir a permeabilidade capilar. Os salicilatos são drogas absorvidas no trato gastrointestinal e encontradas no plasma em 30 minutos, e apresentam uma meia-vida ampliada com o aumento da concentração plasmática após administração via oral<sup>18</sup>.

Um dos medicamentos pertencentes do grupo dos salicilatos, são os ácidos acetilsalicílicos (AAS), mostram

ser mais efetivo como droga analgésica e anti-inflamatória. O ácido acetilsalicílico mostra ser mais efetivo como droga analgésica e anti-inflamatória dentro do grupo dos salicilatos.

As reações adversas causadas por este fármaco podem provocar irritação do trato gastrointestinal, podendo produzir náuseas, vômito e ativação de úlceras péptica. Embora pouco comum, podem ocorrer reações de hipersensibilidade, principalmente relacionadas a erupções cutâneas. É contra indicado para pacientes alérgicos a droga, asmáticos e portadores de úlceras péptica<sup>17,22</sup>.

Lembrando que este grupo interfere no mecanismo de agregações plaquetárias, consequentemente alterando o mecanismo de coagulação, devido a este motivo deve-se ter cautela com pacientes que utilizam medicamentos anticoagulante, antes de submeter o paciente a intervenções cirúrgicas<sup>23</sup>.

Além disso, a posologia para adultos, como droga anti-inflamatória, é de 500mg a 1gr a cada quatro horas, via oral. Em crianças a posologia indicada é de 10mg, por quilograma de peso a cada quatro horas. Se utilizado a via intramuscular e endovenosa, posologia a aplicação de ampolas de dois ml a cada 6 horas.

### **Derivados pirazolonicos**

Os representantes deste grupo de medicamentos mais conhecidos é a dipirona e aminopirina, fenilbutazona e a oxifenilbutazona. Em virtude a experiências clínicas demonstram que a aminopirina e a dipirona apresentaram uma maior tendência a resposta satisfatória como analgésico e antitérmico e a oxifenilbutazona a resposta anti-inflamatória<sup>17</sup>.

Os efeitos farmacológicos do fenilbutazona e a oxifenilbutazona atuam principalmente no processo inflamatório semelhante aos salicilatos, apresentam também a capacidade de diminuir a permeabilidade capilar. Esta droga também pode inibir a síntese a liberação de prostaglandina. Estas drogas apresentam uma boa absorção pelo trato gastrointestinal, são encontradas no pico plasmático duas horas após sua administração.

Como reações adversas, a utilização deste medicamento é de natureza alérgica, principalmente reações cutâneas, reações de hipersensibilidade generalizada e manifestações hematológicas, como agranulocitose. Normalmente estes efeitos colaterais são devido a superdosagem ou uso prolongado. Outras reações adversas são de origem gastrointestinais, mal-estar gástrico, falta de apetite, náuseas, vômitos e diarreia<sup>24</sup>.

Lembrando, a posologia indica para fenilbutazona é de 400mg a 600mg ao dia e de 300mg a 400mg diárias para a oxifenilbutazona. Como droga anti-inflamatória prescreve-se por 72 horas.

### **Derivados do ácido antranico**

Na área odontologia, os ácidos flufenamico e niflu-

mico estão indicados principalmente como anti-inflamatórios, porém o ácido mefenâmico tem sido indicado mais como medicamento analgésico. Acrescenta-se também, que sua ação anti-inflamatória esteja fundamentada no bloqueio da bradicinina e prostaglandina<sup>18</sup>.

Como reações adversas mais comuns encontram-se, mal-estar gástrico, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. Em alguns casos este medicamento poderá induzir a formação de úlceras péptica ou piorar o quadro já existente. Considerando o seu potencial tóxico, pode provocar alterações hepáticas, renais e reações de hipersensibilidade<sup>25</sup>.

Tem por contra indicação pacientes asmáticos, portadores de úlcera péptica, alterações renais, gestantes e crianças.

Somando, que sua ação anti-inflamatória bloqueia a bradicinina e prostaglandina. Sua posologia de uso via oral de 200mg a 300mg por administração, três a quatro vezes ao dia.

### **Benzidamina**

A benzidamina é um dos melhores anti-inflamatório atua no processo inflamatório, semelhante aos salicilatos reduzindo a permeabilidade capilar. Além disso, interferem na velocidade migratória dos leucócitos e macrófagos, fazendo com que haja uma rápida normalização da microcirculação regional<sup>26, 27</sup>.

Apresenta poucas reações adversas benzidamina, Porém poderá aparecer uma discreta sedação em alguns pacientes, e outros podem provocar excitação, náuseas e perda de apetite. É contra indicado seu uso em pacientes alérgicos a benzidamina.

Sua posologia, para adultos uso via oral quatro comprimidos de 50mg ao dia. Para criança apresentação na forma de gotas que devem ser administradas uma gota por quilograma, quatro vezes ao dia.

### **Derivados arilcanóicos**

Um dos anti-inflamatórios não esteróidal comumente prescritos nas odontologias é derivado arilcanóicos, são comercializados o diclofenaco, alcofenaco, cetoprofeno, ácido netiazinico, fenbufeno, fentiazaco, indoprofeno. Atuam no processo inflamatório semelhante aos salicilatos<sup>17,28</sup>.

Porém, este grupo de medicamentos apresenta um a característica clínica diferente dos salicilatos que é uma longa meia-vida plasmática. Com isso, sua administração é de apenas duas vezes ao dia, mantendo concentração sanguínea efetiva terapêuticamente.

Como reações adversas, a utilização deste medicamento produz distúrbios gastro intestinais dor epigástrica, náuseas, vômito, hemorragias e diarreia. Além de vertigem, tontura, sonolência, distúrbios visuais e auditivas decorrentes do efeito produzido no Sistema Nervoso Central.

Também são comuns as erupções cutâneas e reações alérgicas imediatas entre outras<sup>29</sup>.

Contra indicado em pacientes com histórico de úlceras pépticas, distúrbios hemorrágicos e pacientes sob tratamento com anticoagulantes.

### **Indometacina**

O grupo das indometacinas é um dos anti-inflamatórios de potencial elevado, pois seu mecanismo de ação como anti-inflamatório este baseado na inibição da motilidade dos leucócitos polimorfo nucleados. Levam duas horas para alcançar níveis plasmáticos após sua administração<sup>30</sup>.

Nas reações adversas mais comuns encontram-se as gastrointestinais, anorexia, dores abdominais e úlceras péptica. Além de cefaleia matutina, tontura, vertigem e confusão mental, leucopenia, trombocitopenia e raramente anemia plasmática e agranulocitose, caso de reação de hipersensibilidade relacionados com pruridos, urticárias e edema angioneurótico.

Contra indicado o uso para pacientes com idade inferior a 14 anos, gestantes, pessoas que dirigem e trabalham com máquinas, pacientes portadores de lesões ulcerativas do estômago e parte alta do intestino.

Sua posologia, para adultos uso via oral 25mg a cada seis horas ao dia. Não deve ultrapassar a dosagem de 100mg diárias, risco de efeitos colaterais mais frequentes.

## **4. DISCUSSÃO**

Os anti-inflamatórios não esteróides têm sido uma das classes de medicamentos pesquisadas ao longo dos tempos, em tentativa de melhorar o fármaco e preservar as características anti-inflamatórias, reduzindo os efeitos adversos. Estudos têm sido direcionados a seletividade da Cox-2, ou Coxibs, na tentativa de inibir a síntese das prostaglandinas, no processo inflamatório, sem os efeitos colaterais indesejáveis, como os distúrbios gastrointestinais, correspondente ao bloqueio da Cox-2. Estes são os inibidores seletivos da COX-2 de maior interesse na clínica odontológica<sup>18,19</sup>.

Os Coxibs apresentam efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios análogo aos AINES não seletivos, porém com menos efeitos colaterais. Em doses adequadas, os inibidores da Cox-2 não apresentam impacto sobre a agregação plaquetária, que é induzida pela Cox-1 na formação do tromboxano. Porém os coxibs inibem a formação da prostaglandina no endotélio vascular, consequentemente não apresentam efeitos cardioprotetores como nos AINES não seletivos. Lembrando que os inibidores seletivos da Cox-2 apresentam efeitos tóxicos renais. Uma das causas que removeram os rofecoxibe e valdecoxibe do mercado, foi a maior incidência dos trombóticos cardiovasculares associados aos ini-

bidores seletivos da Cox-2<sup>18,19,31</sup>.

Os celecoxib são anti-inflamatórios não esteroides, inibidores seletivos da Cox-2, da segunda geração, apresenta nome comercial Celebra®, são 10 a 20 vezes mais seletivo para Cox-2 do que para Cox-1. Apresenta uma meia-vida de 11 horas, sua dose anti-inflamatória recomendada é de 1.200 – 1.500mg três vezes ao dia. Estão menos associados a ulcera pépticas, e apresentam menos desconforto gastrointestinais que os AINES. Pelo fato dos celecoxib apresentarem sulfonamidas, devem ser evitados por pacientes alérgicos às sulfas. O medicamento não afeta agregação plaquetária em doses normais. Os seus efeitos colaterais constem na toxicidade comuns já citadas. O efeito analgésico e anti-inflamatório dos celecoxib são iguais aos AINES não seletivos, porém com custo mais elevado e menor segurança cardiovascular<sup>18,31,32,33</sup>.

O etericoxib faz parte dos inibidores altamente seletivos da Cox-2, segunda geração, com nome comercial Arcoxia®, apresenta uma seletividade de 106 vezes para Ciclo - oxigenase 2. Apresenta uma meia-vida de 22 horas, sua dose anti-inflamatória diária é de 120mg. Não proporciona risco cardiovasculares aparentemente em relação aos outros inibidores seletivos da Cox-2<sup>12,18,35</sup>.

Meloxicam é da classe de inibidores seletivos da Cox-2, porém é uma enolcarbamida relacionada com o piroxicam. A administração da dose mais baixa é de 7,5mg ao dia. Este fármaco comparado ao celecoxibe e etericoxibe não é tão seletivo. O meloxicam comparado ao piroxicam, diclofenaco e naproxeno apresenta menos sintomas gastrointestinais e complicações clínicas. Mesmo o meloxicam inibindo a síntese do tromboxano, não resulta em diminuição da função plaquetária<sup>18,36</sup>.

Nimesulida é um derivado da fenoximetanossulfanilida, um inibidor seletivo da Cox 2, primeira geração, apresenta nome comercial Nisulid®. Este fármaco é particularmente útil em pacientes com intolerância a ácido acetilsalicílico e outros AINES. Apresenta uma meia-vida de aproximadamente 3 horas, sua dose de 50 – 100mg duas vezes ao dia, podendo alcançar 200mg diárias máxima. Pacientes com disfunção hepática, disfunção renal grave, distúrbios graves de coagulação, pacientes que tenham alergia à nimesulida, ao ácido acetilsalicílico ou a outros anti-inflamatórios, também é contra indicado em casos de úlceras no trato gastrointestinal, e mulheres lactantes<sup>41, 42</sup>.

Inibidores não seletivos da COX-2 de maior interesse na clínica odontológica. Estão entre eles o diclofenaco é um derivado do ácido fenilacético, cuja as propriedades são semelhantes aos AINES, porém ele atua tanto na Cox-1 quanto na Cox-2, apresentando seletividade duas vezes maior para Cox-2, o que explica sua ineficiência em inibir a agregação plaquetária. O nome comercial Voltaren® e Cataflam®, sua meia-vida de 1,1 horas, com dose de 50 – 75mg duas vezes ao dia. Menor frequência

em ulceração do gastrointestinal em relação a alguns AINES. A associação entre diclofenaco e omeprazol diminui a ulceração gastrointestinal e previne contra sangramentos recorrentes, porém efeitos colaterais renais são comuns em pacientes de alto risco<sup>18,37</sup>.

O ibuprofeno é um derivado do ácido fenilpropionico, entre os AINES é uma das alternativas das aspirinas, possui ação Anti-inflamatório, analgésico, antipirético. A dose de 2.400mg ao dia equivale a 4g de ácido acetilsalicílico em seu efeito anti-inflamatório. Doses menores que 2.400mg ao dia equivale a sua eficácia analgésica. Em forma de gel líquido de ibuprofeno de 400mg, proporciona alívio imediato e tem boa eficácia na dor dentária pós-operatório. Apresenta uma meia-vida de 2 horas, sua dose de 600mg quatro vezes ao dia. Comparando de ibuprofeno via oral e indometacina, o ibuprofeno diminui o débito urinário e também provoca menos retenção líquida, é tão eficaz quanto à indometacina, não a diferença nos medicamentos a respeito da segurança do fármaco<sup>38</sup>.

É contra indicado em casos de pacientes com pólipos nasais, angioedema e reatividade brônquica ao ácido acetilsalicílico. A caso de relato de ocorrência de meningite asséptica e retenção hídrica em pacientes com lúpus eritematosos sistêmico. É contra indicado a administração de qualquer AINES, principalmente ácido acetilsalicílico juntamente com ibuprofeno. Em pacientes com risco cardiovascular a terapia com ibuprofeno aumenta a chance de limitar os efeitos cardioprotetores do ácido acetilsalicílico. O uso do ibuprofeno juntamente com acetilsalicílico pode diminuir o efeito anti-inflamatório. Os efeitos colaterais raros são granulocitose e anemia aplásica.

Naproxeno, derivado do ácido propionico, é um inibidor não seletivo da Cox, apresenta meia-vida semelhante no sexo masculino e feminino de 14 horas, a fração livre em mulheres é maior do que em homens. Está disponível na forma de apresentação suspensão oral e na preparação tópica. Apresenta baixa incidência de sangramento no trato gastrointestinal, porém ainda é duas vezes mais alta que a do ibuprofeno. Casos raros de pneumonite alérgica, vasculite leucocitoclástica e pseudoporfiria, bem como os efeitos colaterais comuns associados aos AINES<sup>43</sup>.

Na odontologia, a utilização dos AINES é indispensável, em virtude disso, deve-se ter cautela na sua seleção. Lembrando que todos os anti-inflamatórios não esteroidais apresentam eficácia similar, a escolha deve ser baseada em critérios de: toxicidade, conveniência para paciente, custo e experiência de emprego, embora os efeitos adversos sejam parecidos.

## 5. CONCLUSÃO

A partir dos achados literários, conclui-se que para melhor conhecimento e compreensão na seleção medi-

camentosa dos anti-inflamatórios não esteroides, deve ser entendidos as fisiopatologias da dor, inflamação e febre, além do mecanismo de atuação dos AINES e suas propriedades. Portanto, os anti-inflamatórios não esteroides seletivos da COX-2, quando bem indicado e selecionado, apresentam uma boa opção na clínica terapêutica odontológica para obtenção de melhores resultados.

## REFERÊNCIAS

- [1] ANVISA - Agência de Vigilância Sanitária. Medicamentos Conceitos Técnicos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm>. Acesso em 15 de junho de 2014.
- [2] Kanegane K, Penha S, Tonani JCGF, Buscariolo IA, Borsatti MA.. Ansiedade ao tratamento odontológico em pacientes de atendimento de rotina em pacientes da disciplina de Clínica Integrada da FOU SP. Revista de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo. 2003; 10(3):245.
- [3] Andrade ED. Anamnesia y evaluación física. Terapêutica Medicamentosa em Odontologia. 2ed. São Paulo: Artes Médicas, 2006; 1:1-5.
- [4] Tortamano N, Armonia PL. Guia Terapêutico Odontológico. 14. Ed. Santos: Editora Santos, 2005; 1(200):77
- [5] Garbin CAS, Garbin AJI, Rovida TAS, Moroso TT, Dossi AP. Conhecimento sobre prescrição medicamentosa entre alunos de odontologia: o que sabem os futuros profissionais? . Revista de Odontologia da UNESP (Online). 2007; 36:323-9.
- [6] Barbosa MH, Barbosa TC, Araujo NF, Silva JAJ, Moreira TM, Andrade EV, Barichello E, Cardoso RJ, Cunha DF. Dor, alterações fisiológicas e analgesia nos pacientes submetidos a cirurgias de médio porte. Revista Eletrônica de Enfermagem. 2014; 16:142-50
- [7] Hilgenberg PB, Conti PC. Directrices para la evaluación de la función somatosensorial en pacientes con dolor orofacial y trastornos temporomandibulares. 2011.
- [8] Teixeira MJ, Siqueira SRDT. Epidemiologia da dor. In: Alves Neto O, organizador. Dor: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed; 2009; 57-69.
- [9] Lopes JMC. Fisiopatologia da dor. Mallorca: Permanyer, 2004.
- [10] Nishida, SM. Sentido somático. Departamento de Fisiologia, IB UNESP-Botucatu. 2012.
- [11] Lima RR, Costa AMR, Souza RD. Inflammation in neurodegenerative disease. Revista Paraense de Medicina. 2007; 21:29-34.
- [12] Francischetti I, Moreno JB, Scholz M, Yoshida WB. Leukocytes and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury.. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (Impresso). 2010; 25:575-84.
- [13] Fracon RN, Teófilo JM, Satin RB, Lamano TLC. Prostaglandins and bone: potential risks and benefits related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry. Journal of Oral Science. 2008; 50:247-52.
- [14] Silva RR, Silva RR, Oliveira TT, Nagen TJ, Leão MA. Efeito de flavonóides no metabolismo do ácido araquidônico. Revista de Medicina (FMUSP), Ribeirão Preto. 2002; 35(2):127-33.
- [15] Biazzotto CB, Brudniewski M, Schmidt AP. And Auler J, José OC. Hipotermia no período peri-operatório. Rev. Bras. Anesthesiol. [online]. 2006; 56(1):89-106.
- [16] Mariana LC, Patricia GLS, Ulysses FN. Gastroenterology, nutrition and liver disease. The Electronic Journal of Pediatric. [online]. 2007, vol11, n1.
- [17] García-Zapata M, Tulio AS, Edson SJ, Aspectos fisiopatológicos da febre nas doenças infecto-parasitárias. Universitas: Ciências da Saúde. 2006; 4(1/2):111-7.
- [18] Teixeira ESFG, Costa RS, Lima JrJL, Marzola C, Quintans AD. Antiinflamatórios não-esteroidais - Aspectos atuais. Revista de odontologia (São Paulo. Online). 2011; 11:151-7.
- [19] Monteiro ECA, et al. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). Temas de Reumatologia Clínica, São Paulo. 2008; 9(2):53-63.
- [20] Kummer CL, Coelho TCR. B Cyclooxygenase-2 Inhibitors Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs. Rev Bras Anesthesiol. 2002; 52(4):498-512.
- [21] Cunha GL. Medicação sistêmica na prática endodôntica. Estação Científica, Juiz de Fora, 2007. Disponível em: <[http://www.fesjf.estacio.br/revista/artigos03/ONDONTOLOGIA/EC03geisa\\_medica.pdf](http://www.fesjf.estacio.br/revista/artigos03/ONDONTOLOGIA/EC03geisa_medica.pdf)>. Acesso em: 15 de junho. 2014.
- [22] Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Analgésico-Antipiréticos, Agentes Anti-inflamatórios e Fármacos Utilizados no Tratamento da Gota. 10 ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- [23] Wannmacher L, Bredemeier M. Antiinflamatórios não-esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2, Boletim OPAS, OSM. Vol. 1, No. 2: Brasília, 2005.
- [24] Calvo PRS, Benetti TJ, Bicheri RD, Cavalheiro LF, Kurashima NI, Neto Filho MA. Efeito Antiagregante Plaquetario induzido Pelo Uso de Anti-Inflamatórios Não-Esteroidais: Uma Limitação Para a Prescrição Pré-Cirúrgica?. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. 2013; 3:14-22.
- [25] Magui AM; Rosário N, Murahovschi J. Efeito antipirético do ibuprofeno versus dipirona em pacientes pediátricos - estudo aberto, randomizado, multicêntrico brasileiro. Pediatria Moderna. 2007; 43:1-9.
- [26] Quaresma A. Guia Terapêutico Odontológico. 2ª edição. São Paulo: Ed. Medisa Ltda. 1978; 1.
- [27] Mota DM, et al. Uso abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância. Ciênc. saúde coletiva [online]. 2010; 15(3).
- [28] Sasada INV, Munerato MC, Gregianin LJ. Mucosite oral em crianças com câncer - revisão de literatura. Revista da Faculdade de Odontologia. Universidade de Passo Fundo. 2014; 18:345-50.
- [29] Aranega AM, Fattah CMRS, Leal CR, Martinho J, Costa AR. Controle da dor pós-operatória em cirurgia bucal: revisão de literatura. Revista Odontológica de Araçatuba, Revista. 2005; 26(2):56-62.
- [30] Junqueira MS. Influence of sodium diclofenac on absorption, serum concentration and excretion of amoxicillin in rats. Dissertação (mestrado). Unicamp. Piracicaba. São Paulo. 2006
- [31] Kawaguchi JT. Influencia dos anti-inflamatórios, indo-

- metacina, deflazacort, e meloxicam sobre a secreção gástrica de ratos. Dissertação (mestrado) Unicamp. Piracicaba. São Paulo. 2000.
- [32] Araujo LF, Soeiro AM, Serrano Jr, CV. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005; 85:222-9.
- [33] Wannmacher L, Bredemeier M. Antiinflamatórios não-esteróides: uso indiscriminado de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*. 2004; 1:1-6.
- [34] Garcia Junior IR, Gaujac C, Gealh WC, Magro Filho O, Hochuli-Vieira EV, Eduardo H. Uso dos inibidores seletivos da COX-2 na odontologia. *Revista de Odontologia da UNESP, Araraquara*. 2005; 34(4):167-71.
- [35] Frantz KA, *et al.* Comparação do efeito analgésico entre etoricoxib 90 mg e dipirona sódica na exérese de pterígio primário com transplante autólogo de conjuntiva. *Arq. Bras. Oftalmol.* [Online]. 2009; 72(5).
- [36] Boonriong T, Tangtrakulwanich B, Glabglay P, Comparing Etoricoxib and Celecoxib for Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain in Patients Undergoing Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Randomized Controlled Trial. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2010 Oct 25;11:246.
- [37] Pinheiro RM, Wannmacher L. *Uso Racional de Anti-inflamatórios Não Esteroides*. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Tema05-ain e.pdf>. Acesso em 15 de junho de 2014.
- [38] Geller M, Krymchantowski AV, Steinbruch MA, Cunha KS, Ribeiro MG, Oliveira L, Ozeri D, Daher JP. Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. 2012; 10:29-38.
- [39] Yang EM, Song ESAC, Young Y. Comparação de ibuprofeno via oral e indometacina intravenosa no tratamento da persistência do canal arterial em neonatos com extremo baixo peso ao nascer. *J. Pediatr. (Rio J.)* [Online]. 2013; 89(1).
- [40] News. Med. BR, 2011. Naproxeno e ibuprofeno são mais seguros em relação aos riscos cardiovasculares dos anti-inflamatórios, publicado pela revista PLoS Medicine. Disponível em: <http://www.news.med.br/p/pharma-news/240175/naproxeno-e-ibuprofeno-sao-mais-seguros-em-relacao-aos-riscos-cardiovasculares-dos-anti-inflamatorios-publicado-pela-revista-plos-medicine.htm>. Acesso em: 29 ago. 2014.
- [41] Hilário MOE, Terreri MT, Len CA. Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *Journal de Pediatria, Rio de J.* 2006; 82(5): S206-S212.
- [42] Araújo FAC, Aires CCG, Silva CL, Vieira PG, Morais H H, Vasconcellos RJH. Analgesia preemptiva em cirurgia de terceiros molares inferiores: análise comparativa entre o Codaten e a Nimesulida - estudo piloto. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial (Impresso)*. 2010; 10:55-62.
- [43] Lamounier JA, Chaves RG. Uso de medicamentos durante a lactação. In: *Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. (Org.). Aleitamento materno: manual de orientação*. 1ed. São Paulo: Ponto, 2006; 90-98.
- [44] Bortoluzzi MC, Manfro R, Grandi CF, Restelato JMF. Ensaio clínico randomizado comparativo do nível de dor

pós-operatória da cirurgia dentária tratada com naproxeno e celecoxibe: estudo piloto. *RGO. Revista Gaúcha de Odontologia*. 2007; 55:343-7.

