

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA- DOUTORADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: DENTÍSTICA RESTAURADORA

FABIANA FERNANDES MADALOZZO COPPLA

A ASSOCIAÇÃO ANALGÉSICA PARACETAMOL / CODEÍNA NÃO REDUZ A
SENSIBILIDADE INDUZIDA PELO CLAREAMENTO DENTAL: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO, PARALELO, TRIPLO-CEGO

PONTA GROSSA
2017

FABIANA FERNANDES MADALOZZO COPPLA

A ASSOCIAÇÃO ANALGÉSICA PARACETAMOL / CODEÍNA NÃO REDUZ A
SENSIBILIDADE INDUZIDA PELO CLAREAMENTO DENTAL: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO, PARALELO, TRIPLO-CEGO

Tese apresentada como pré-requisito
para obtenção do título de Doutor na
Universidade Estadual de Ponta Grossa,
no curso de Doutorado em Odontologia-
Área de Concentração em Dentística
Restauradora.

Linha de Pesquisa: Pesquisa Clínica em
Odontologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Stella Kossatz
Pereira

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Marcia
Fernanda de Rezende Siqueira

PONTA GROSSA
2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

Coppla, Fabiana Fernandes Madalozzo
C785a A associação analgésica paracetamol /
codeína não reduz a sensibilidade induzida
pelo clareamento dental: ensaio clínico
randomizado, paralelo, triplo-cego/
Fabiana Fernandes Madalozzo Coppla. Ponta
Grossa, 2017.
61f.

Tese (Doutorado em Odontologia - Área
de Concentração: Dentística Restauradora),
Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Prof^a Dr^a Stella Kossatz
Pereira.

Coorientadora: Prof^a Dr^a Marcia
Fernanda de Rezende Siqueira.

1.Sensibilidade da dentina. 2.Peróxido
de hidrogênio. 3.Cclareamento dental.
4.Analgésicos opioides. I.Pereira, Stella
Kossatz. II. Siqueira, Marcia Fernanda de
Rezende. III. Universidade Estadual de
Ponta Grossa. Doutorado em Odontologia.
IV. T.

CDD: 617.6

FABIANA FERNANDES MADALOZZO COPPLA

A associação analgésica paracetamol / codeína não reduz a sensibilidade induzida pelo clareamento dental: ensaio clínico randomizado, paralelo, triplo-cego.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Odontologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Odontologia, área de concentração em Dentística Restauradora, linha de pesquisa de Pesquisa Clínica.

Ponta Grossa, 28 de junho de 2017.



Profª. Drª. Stella Kossatz Pereira

Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG



Profª. Drª. Eliete Andrade de Paula

Universidade do Oeste do Paraná - Unioeste



Profª. Drª. Denise Pedrini

Faculdade de Odontologia de Araçatuba - Unesp



Profª. Drª. Giovana Mongruel Gomes

Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG



Prof. Dr. Paulo Vitor Farago

Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG

Dedico este trabalho....

Ao meu pai José Carlos Madalozzo (in memoriam) pelo incentivo e mostrar que eu era capaz, desde o primeiro dia da minha vida, e a minha mãe Sonia pelo amor incondicional.

À minha avó Neusa pelo exemplo de perseverança e pelo amor que dedicou a mim em todas as etapas da minha vida.

Ao meu marido Fábio pelo apoio nos momentos que precisei, amor sempre, compreensão e paciência nos momentos de ausência.

Aos meus filhos Felipe e Bruno, amores da minha vida e o motivo pelo qual levanto e sigo em frente todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Não poderia deixar de agradecer primeiramente a **Deus**, pelo dom da vida, e por estar sempre em meu caminho, iluminando e guiando-me as escolhas certas.

À minha orientadora **Profª Drª Stella Kossatz Pereira** pela confiança em mim depositada, não só para a realização deste trabalho mas também pelo incentivo a seguir a carreira docente.

À minha coorientadora e amiga **Drª Marcia Rezende** pela tranquilidade, simpatia, conhecimentos e, sobretudo pela paciência com que me ajudou à concluir este trabalho.

Aos professores **Drª Alessandra Reis** e **Dr Alessandro Loguercio**, pela dedicação e disponibilidade sempre, mesmo com tantos afazeres nunca se negaram a ajudar, peças fundamentais no resultado deste trabalho.

À **Universidade Estadual de Ponta Grossa** na pessoa do magnifico reitor professor **Dr Carlos Luciano Sant'Ana Vargas** pela oportunidade de cursar pós-graduação nesta instituição.

Ao programa de **Pós-graduação em Odontologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa**, na pessoa de sua coordenadora **Profª Drª Denise Stadler Wambier** que possibilitou a realização do curso.

Ao professor **Dr Paulo Vitor Farago**, pela dedicação e transmissão de conhecimentos.

A todos os **professores do curso de Pós-graduação em Odontologia**, por transmitirem seus conhecimentos ao longo do curso.

Aos meus **colegas de turma**, pela amizade e apoio durante estes anos que passamos juntos.

Aos **funcionários da UEPG**, pelo suporte nos momentos necessários.

À empresa **FGM**, pela doação de materiais utilizados no desenvolvimento deste estudo.

DADOS CURRICULARES

Fabiana Fernandes Madalozzo Coppla

NASCIMENTO	31/01/1972 – Ponta Grossa – Pr
FILIAÇÃO	José Carlos Madalozzo (<i>in-memorian</i>) Sônia Maria Fernandes Madalozzo
1990 - 1995	Curso de Graduação em Odontologia na Universidade Estadual de Odontologia de Ponta Grossa – UEPG Ponta Grossa – PR, Brasil
2003	Curso de Aperfeiçoamento em Prótese Dental Escola de Aperfeiçoamento Profissional Associação Brasileira de Odontologia – Regional Ponta Grossa – PR, Brasil
2005 - 2006	Especialização em Dentística Restauradora. Escola de Aperfeiçoamento Profissional. Associação Brasileira de Odontologia do Paraná – Curitiba – PR, Brasil
2007	Extensão em Prótese sobre Implante Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico - Ilapeo – Curitiba – PR, Brasil
2012 - 2014	Curso de Pós-graduação em Odontologia Universidade Estadual de Ponta Grossa Nível de Mestrado em Odontologia – Área de Concentração em Dentística Restauradora Ponta Grossa - PR, Brasil
2014 – em andamento	Professor adjunto do Curso de Odontologia nas Disciplinas de Anatomia e Escultura Dental, Materiais Dentários e Clínica Integrada no Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais - CESCAGE
2015 – 2016	Professora Colaboradora do Curso de Odontologia nas Disciplinas de Anatomia e Escultura Dental, Materiais Dentários e Clínica Integrada e Dentística Restauradora na Universidade Estadual de Ponta Grossa
2014 – em andamento	Curso de Pós-graduação em Odontologia Universidade Estadual de Ponta Grossa Nível de Doutorado em Odontologia – Área de Concentração em Dentística Restauradora Ponta Grossa - PR, Brasil

RESUMO

COPPLA,FM. **A ASSOCIAÇÃO ANALGÉSICA PARACETAMOL / CODEÍNA NÃO REDUZ A SENSIBILIDADE INDUZIDA PELO CLAREAMENTO DENTAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, PARALELO, TRIPLO-CEGO** [Tese – Doutorado em Odontologia Área de Concentração em Dentística Restauradora – Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2017].

Introdução: A Sensibilidade dental (SD) induzida pelo clareamento é altamente prevalente. A combinação de opioides e analgésicos não opioides pode proporcionar um melhor efeito analgésico. **Objetivos:** Avaliar o efeito da associação de paracetamol / codeína administrado pré e pós-operatoriamente sobre o risco e a intensidade da SD induzida pelo clareamento dental. **Métodos:** Realizou-se um ensaio clínico randomizado paralelo, triplo cego, com 105 pacientes saudáveis os quais receberam um placebo ou uma associação de paracetamol / codeína. A primeira dose de (paracetamol 500 mg / codeína 30 mg) ou placebo foi administrada 1 h antes do clareamento em consultório (peróxido de hidrogênio 35%) e doses extras foram administradas a cada 6 h durante 48 h. A SD foi avaliada utilizando duas escalas: 0-10 escala visual analógica VAS e uma escala de classificação numérica NRS 0-4 em diferentes períodos: durante o clareamento, 1 h até 24 h, 24 h até 48 h pós clareamento. A cor foi mensurada antes e um mês após o clareamento dental com uma escala de cores visuais Vita Classical, Vita Bleachedguide 3D-Master e espectrofotômetro Vita Easyshade (Vita Zahnfabrik). O risco absoluto de SD foi avaliado pelo teste exato de Fisher. Os dados da intensidade SD com escala NRS dos dois grupos foram comparados com os testes de Mann-Whitney e Friedman, enquanto que os dados da escala VAS foram avaliados por meio de ANOVA dois fatores de medidas repetidas. As alterações de cor entre os grupos foram comparadas utilizando teste t de Student ($\alpha = 0,05$). **Resultados:** Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto ao risco e intensidade de SD. O risco absoluto total de SD foi de aproximadamente 96%. Uma alteração de cor de quase 5 unidades da escala de cor visual Vita Classical foi detectada em ambos os grupos, que foram estatisticamente semelhantes ($p > 0,05$). **Conclusão:** O uso da associação paracetamol / codeína pré e pós clareamento de consultório não reduz o risco e a intensidade da SD induzida pelo clareamento. **Implicações clínicas:** O uso de um fármaco analgésico opioide não foi capaz de prevenir SD decorrente de clareamento dental em consultório.

Palavras-chave: Sensibilidade da dentina, Peróxido de Hidrogênio, Clareamento Dental, Analgésicos opioides.

ABSTRACT

COPPLA,FM. **ANALGESIC ASSOCIATION ACETAMINOPHEN / CODEINE DOES NOT REDUCE BLEACHING-INDUCED TOOTH SENSITIVITY: A RANDOMIZED, PARALLEL, TRIPLE-BLIND CLINICAL TRIAL** [Tese – Doutorado em Odontologia Área de Concentração em Dentística Restauradora – Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2017].

Background: Bleaching-induced TS is highly prevalent. The combination of Opioids and non opioids analgesics may provide a better analgesic effect. **Objective:** To evaluate the effect of the combination of paracetamol / codeine administered before and postoperatively on the risk and intensity of TS induced by dental whitening. **Methods:** A triple-blind, parallel, randomized clinical trial was conducted with 105 health patients who received either a placebo or an association of codeine/acetaminophen. The first dose of Tylex® 30 mg (acetaminophen 500 mg/codeine 30 mg) or placebo was administered 1 h before the in-office bleaching (35% hydrogen peroxide), and extra doses were administered every 6 h for 48 h. The TS was recorded using two scales: 0-10 visual analog scale and a 0-4 numeric rating scale in different periods: during bleaching, 1 h up to 24 h, 24 h up to 48 h postbleaching. The color was measured before and one month after dental bleaching with a visual shade guide Vita Classical, Vita Bleachedguide 3D-Master and spectrophotometer Vita Easyshade (Vita Zahnfabrik). The absolute risk of TS was evaluated by Fisher's exact test. Data of TS intensity with NRS scale of the two groups were compared with Mann-Whitney and Friedman tests, while data from the VAS scale were evaluated by two-way repeated measures ANOVA. The color changes between groups were compared using a Student t-test ($\alpha = 0.05$). **Results:** No significant differences between the groups were observed in the risk and intensity of TS. The overall absolute risk of TS was approximate 96%. A color change of nearly 5 shade guide units of the Vita Classical was detected in both groups, which were statistically similar ($p > 0.05$). **Conclusion:** The use of acetaminophen/codeine association pre and post in-office bleaching does not reduce the risk and intensity of bleaching-induced TS. **Practical Implications:** The use of an opioid analgesic drug was not capable to prevent TS arising from in-office dental bleaching.

Key-words: Dentin Sensitivity, Hydrogen Peroxide, Tooth Bleaching, Opioid Analgesics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 Escalas de cor, Vita Classical (Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Alemanha), organizada por ordem de luminosidade (Tese Doutorado – Marcia Rezende)
- Figura 2 Comprimidos de Tylex® inseridos em cápsulas verde e branca
- Figura 3 Kit do gel clareador de H₂O₂ 35% Witeness HP Maxx (FGM, Joinville, Santa Catarina, Brasil)
- Figura 4 Escala Visual Analógica (VAS) para avaliar a intensidade da sensibilidade dental
- Figura 5 Escala de cor, Bleachedguide 3D-MASTER (Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Alemanha), organizada por ordem de luminosidade (Tese Doutorado – Marcia Rezende)
- Figura 6 (A) Moldagem com pasta de silicone densa para confecção da guia. (B) Bisturi circular (Biopsy Punch, Miltex, York, Pensilvânia, EUA). (C) Perfuração da guia de silicone. (D) Espectrofotômetro Vita Easyshade posicionado para realizar a leitura da cor.
- Figura 7 Diagrama de fluxo do ensaio clínico, incluindo informação detalhada sobre os participantes excluídos.
- Quadro 1 Ficha para controle da administração dos medicamentos
- Quadro 2 Escala Numérica de Cinco Pontos (NRS)

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Comparação do número de pacientes que apresentaram SD durante o tratamento clareador com os riscos absoluto e relativo
- Tabela 2 Intensidade da SD para os grupos estudados nas duas diferentes escalas
- Tabela 3 Médias e desvio padrão (DP) da ΔE e ΔSGU obtidos com as escalas Vita Classical e Vita Bleached entre o período inicial vs. 1 mês pós-clareamento.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACP	Cálcio Fosfato Amorfo
ADA	American Dental Association
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANOVA	Análise de variância
COEP	Comissão de Ética em Pesquisa
COX-1	Cicloxigenase – 1
COX-2	Cicloxigenase – 2
ΔE	Variação de cor com parâmetros do CIELab
H	Hora
LED	<i>Ligth-emitting diode</i> (Diodo emissor de luz)
mg	Miligramas
min	Minutos
mm	Milímetros
n	Número amostral
NRS	Numerical rating scale (escala numérica analógica)
PC	Peróxido de Carbamida
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
s	Segundos
SD	Sensibilidade dental
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TD	Túbulos dentinários
UEPG	Universidade Estadual de Ponta Grossa
UCV	Unidade de cor da escala Vitapan
ΔUCV	Variação das unidades de cor da escala Vitapan
VAS	<i>Visual analogic scale</i> (escala visual analógica)

LISTA DE SÍMBOLOS

=	Igual
±	Mais ou menos
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
α	Alfa
p	Significância estatística
®	Marca Registrada
Δ	Delta
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	TECNICAS DE CLAREAMENTO DENTAL VITAL E MECANISMO DE AÇÃO	16
2.2	EFEITOS ADVERSOS DO CLAREAMENTO DENTAL.....	18
2.3	SENSIBILIDADE DENTAL.....	18
2.4	TÉCNICAS PARA REDUZIR A SENSIBILIDADE DENTAL.....	20
2.5	MEDICAMENTOS OPIÓIDES	21
3	PROPOSIÇÃO	26
3.1	PROPOSIÇÃO GERAL.....	26
3.2	PROPOSIÇÃO ESPECÍFICA.....	26
4	MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1	APROVAÇÃO ÉTICA.....	27
4.2	PROTOCOLO DE REGISTRO.....	27
4.3	DESENHO DO ESTUDO, CONFIGURAÇÕES E LOCAIS DE COLETA DE DADOS.....	27
4.4	RECRUTAMENTO.....	27
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	27
4.6	CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL.....	29
4.7	RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO.....	29
4.8	INTERVENÇÃO DO ESTUDO.....	29
4.9	AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DENTAL (SD).....	32
4.10	AVALIAÇÃO DE COR.....	34
4.11	CEGAMENTO.....	36
4.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
5	RESULTADOS	38
5.1	DADOS DE BASE E CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES INCLUÍDOS.....	38
5.2	ADESÃO AO PROTOCOLO E DESISTÊNCIAS.....	38

5.3	SENSIBILIDADE DENTAL.....	39
5.4	AVALIAÇÃO DE COR.....	40
5.5	EFEITOS ADVERSOS.....	40
6	DISCUSSÃO	42
7	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	46
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	55
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA COEP/UEPG	58

INTRODUÇÃO

O clareamento dental em consultório é uma alternativa ao muito popular clareamento caseiro e pode ser realizado por um cirurgião-dentista no mesmo dia em que o paciente entra no consultório odontológico (Gurgan et al.¹ 2010). O protocolo em consultório tem as mesmas vantagens do clareamento caseiro e permite o controle do cirurgião-dentista, evita a exposição dos tecidos moles a peróxidos, evita o risco de ingestão do material e reduz o tempo total de tratamento. No entanto, o clareamento em consultório com 35% de peróxido de hidrogênio (PH) tem uma longa história de sensibilidade dental (SD) (Haywood² 2005, Reis et al.³ 2011, Reis et al.⁴ 2013) produzindo uma intensidade de SD que é, em média, 4 vezes maior que a produzida por clareamento caseiro (Rezende et al.⁵ 2016). Em ensaios clínicos recentes, os autores relataram um risco absoluto de SD variando de 67% a 100% (Rezende et al.⁵ 2016, De Paula et al.⁶ 2014, Bonafé et al.⁷ 2013, Basting et al.⁸ 2012, Santana et al.⁹ 2014), o que significa que na melhor situação 6 pacientes em cada 10 sofrerá dor durante o tratamento clareador em consultório.

O mecanismo da SD induzida por clareamento dental ainda não é bem compreendido. A SD parece resultar da passagem fácil do peróxido de hidrogênio através do esmalte e dentina para a polpa (Palo et al.¹⁰ 2012), causando danos na polpa e um processo de inflamação reversível (Costa et al.¹¹ 2010). Desde 2009, alguns autores têm investigado o uso de fármacos anti-inflamatórios para a redução desse efeito adverso (De Paula et al.¹² 2013, Charakorn et al.¹³ 2009, Rezende et al.⁵ 2016). Em estudos prévios, o uso de ibuprofeno, um anti-inflamatório não esteroidal, reduziu apenas SD imediatamente até 1 hora após o clareamento dental (Paula et al.¹⁴ 2013, Charakorn et al.¹³ 2009) e o uso do fármaco anti-inflamatório seletivo (etoricoxib 60 mg) ou de um anti-inflamatório esteroidal (dexametasona 4 mg) não foram capazes de reduzir este efeito secundário, nas doses que foram testadas (Rezende et al.⁵ 2016, De Paula et al.¹² 2013).

Outra abordagem por via oral, ainda não investigada, poderia ser o uso de analgésicos não opioides, pois produzem analgesia na ação periférica, que consiste na inibição do sistema enzimático ciclooxigenase (Hamza e Dionne¹⁵

2009). Essa classe de analgésicos são medicamentos comumente usados para o controle da dor devido a sua baixa toxicidade, com efeitos cardiovasculares e respiratórios raros (Hamza e Dionne¹⁵ 2009). No entanto, em comparação com analgésicos opioides, eles têm um efeito analgésico limitado (Hamza e Dionne¹⁵ 2009). Os analgésicos opioides atuam em locais específicos do sistema nervoso central. Ao nível celular, promovem o fechamento de canais de cálcio voltagem-dependente e estimulam o efluxo de potássio resultando em hiperpolarização celular e reduzindo a excitabilidade neuronal e os impulsos nociceptivos da dor (Hutchinson et al.¹⁶ 2011). Eles podem ser empregados satisfatoriamente como analgésicos para o alívio da dor aguda (Becker e Phero¹⁷ 2005, Coulthard et al.¹⁸ 2014).

Talvez combinar um opioide (codeína) e um analgésico não opioide (paracetamol) seja uma opção bastante racional, visto que são utilizados mecanismos centrais e periféricos complementares para o alívio da dor (Hutchinson et al.¹⁶ 2011), induzindo analgesia maior do que a possível com cada fármaco isoladamente (Wannmacher, Ferreira¹⁹ 2007). Além disso, emprego de menores doses de cada um deles na associação reduz o risco de toxicidade (Wannmacher, Ferreira¹⁹ 2007). Isto poderia alcançar a finalidade de reduzir o risco e a intensidade da SD induzida pelo clareamento dental. De fato, alguns estudos em odontologia usando esta combinação têm mostrado bons resultados em termos de prevenção da dor, mesmo para o tratamento de pulpite irreversível (Modaresi et al.²⁰ 2006, Henry et al.²¹ 2001).

Ao analisar a literatura pertinente, observamos que não existem estudos que avaliaram a SD após a utilização de analgésicos opioides previamente e após o tratamento clareador. Portanto, este ensaio clínico randomizado, triplo cego, paralelo, objetivou avaliar o efeito da associação de analgésicos paracetamol / codeína, administrado pré e pós-operatóriamente durante 48 h, sobre o risco e a intensidade da SD induzida pelo clareamento dental, utilizando gel de Peróxido de Hidrogênio 35% (Whiteness HP Maxx, FGM).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Clareamento dental vital e mecanismo de ação

O clareamento dental é uma prática constante nos consultórios odontológicos, visto que a procura pelos pacientes por uma melhora na aparência do seu sorriso é cada vez mais frequente, uma vez que a cor dos dentes é considerada um dos fatores mais importantes em relação à estética dental (Samorodnitzky-Naveh et al.²² 2007; Alomari, El Daraa²³ 2010).

A alteração de cor dos dentes se deve a fatores que podem ser intrínsecos e extrínsecos. Com relação aos fatores intrínsecos, estes podem ocorrer devido a traumas, iatrogenias, desordem do metabolismo, fluorose, necrose pulpar, envelhecimento da estrutura dental, bem como o uso de medicamentos como a tetraciclina, porém esses casos podem ser resolvidos com o emprego do clareamento dental (Sobral, Garone Netto²⁴ 2009; Lodovici et al.²⁵ 2009, Carey²⁶ 2014). Já as alterações extrínsecas podem estar relacionadas ao acúmulo de biofilme ou cálculo dental, tabagismo, bactérias cromógenas, medicamentos que contêm ferro e/ou alimentos ou bebidas com corantes, essas alterações podem facilmente ser resolvidas através de profilaxia dental. (Sobral, Garone Netto²⁴ 2009; Lodovici et al.²⁵ 2009, Carey²⁶ 2014) O sucesso do tratamento das alterações, tanto intrínsecas como as extrínsecas, está diretamente relacionado ao reconhecimento da causa do escurecimento dental.

Klusmier²⁷ em 1968, observou que os pacientes em que ele prescrevia um antisséptico contendo peróxido de carbamida 10% aplicado em portadores de aparelhos removíveis com o intuito de melhorar a condição gengival também apresentava um efeito clareador. Desta forma, este foi considerado o início da era de clareamento com moldeiras de uso noturno. Haywood e Heymann²⁸ em 1989 foram os primeiros a publicar esta técnica por meio de um estudo clínico onde descreveram o uso de moldeiras termoplásticas individualizadas para reter o gel de peróxido de carbamida 10%, a qual passou a ser chamada "*night guard vital bleaching*" ou técnica de clareamento caseiro ou doméstico, onde o próprio paciente aplicava o gel clareador em casa durante a noite, por aproximadamente 7 horas.

O processo de escurecimento dental se dá pela presença de moléculas orgânicas de alta massa molecular e quimicamente estáveis (Riehl, Nunes²⁹ 2007; Lodovici et al.²⁵ 2009, Carey²⁶ 2014). O peróxido de carbamida (PC), comumente utilizado, quando em contato com os tecidos da cavidade oral se dissocia em H_2O_2 e ureia. O H_2O_2 , agente ativo no processo de clareamento dental, decompõe-se em radicais livres de oxigênio e água; e a ureia, por sua vez, se dissocia em amônia e dióxido de carbono. Os radicais derivados de oxigênio formados a partir desta reação, são capazes de converter moléculas maiores em moléculas menores, consequentemente, mais claras (Paraiso et al.³⁰ 2008).

Alguns pacientes apresentam dentes um pouco mais resistentes ao clareamento dental. Eimar et al.³¹, em um estudo realizado em 2012, sugerem que a variabilidade de conteúdo orgânico presente nos dentes de diferentes pessoas pode explicar essa resistência, uma vez que o substrato dentário clareia devido a oxidação da matriz orgânica, a qual se torna mais opaca (Eimar et al.³¹ 2012).

As concentrações do peróxido de carbamida variam de 10%, 16%, 22% e 35%. Sabe-se que o peróxido de carbamida 10% dissocia-se em H_2O_2 em torno de 3,5%, isto é, 10 vezes menor do que a concentração do clareador de uso em consultório que apresenta 35%. Braun et al.³², em 2007, sugerem que as concentrações mais altas do peróxido podem potencializar o efeito do clareador, além de apresentar uma maior durabilidade (Knosel et al.³³ 2011), e possibilitar a obtenção de resultados imediatos (Alomari, El Daraa²³ 2010; Tay et al.³⁴ 2012; Carey²⁶ 2014; de Paula et al.⁶ 2014). No entanto, alguns estudos (Tay et al.³⁴ 2012; Mondelli et al.³⁵ 2012) demonstraram equivalência de estabilidade da cor nas técnicas caseira e em consultório, por um período de 2 anos pós-clareamento.

Atualmente, o clareamento caseiro pode ser realizado com as concentrações que variam de PC (10%, 16% e 22%) e H_2O_2 (4% à 10%) (Mokhlis et al.³⁶ 2000; D'Arce et al.³⁷ 2013; Rezende et al.³⁸ 2013). Para o clareamento em consultório utilizam-se peróxidos com altas concentrações como PC 35% e H_2O_2 de 20% a 38% (Haywood² 2005; Tay et al.³⁹ 2009; Bernardon et al.⁴⁰ 2010; Mondelli et al.³⁵ 2012; Reis et al.⁴ 2013), o qual dispensa o uso de moldeiras individuais e apresenta a possibilidade de

diminuição do tempo total de clareamento, quando comparado ao clareamento caseiro, o que faz com que aumente consideravelmente a procura nas clínicas odontológicas (Dillenburg, Conceição⁴¹ 2007; Reis et al.³ 2011; Kossatz et al.⁴² 2012), além de apresentar uma variação de cor de aproximadamente 5 a 8 unidades da escala Vitapan (Δ UCV) após duas sessões de clareamento em consultório (Tay et al.³⁹ 2009; Strobl et al. 2010; Reis et al.³ 2011; Kossatz et al.⁴² 2012; Basting et al.⁷ 2012; Almeida et al.⁴³ 2012), o que comprova sua efetividade.

2.2 Efeitos adversos do clareamento dental

Embora os benefícios do clareamento dental já estejam consagrados na literatura, alguns estudos relataram alterações estruturais no esmalte (Dominguez et al.⁴⁴ 2012), aumento da rugosidade, formação de microporosidades, desmineralização superficial (Abouassi et al.⁴⁵ 2011, Tanaka et al.⁴⁶ 2010), redução da resistência de união quando agentes clareadores são aplicados às estruturas dentárias (Martins et al.⁶ 2012, da Silva et al.⁷, 2005), além de aumento da permeabilidade dental (Cândido et al.⁴⁷ 2005).

Dentre os efeitos adversos relatados, a SD tem sido alvo de vários estudos com o objetivo de eliminar esse efeito indesejado. Em ensaios clínicos recentes, os autores relataram um risco absoluto de SD variando de 67% a 100% (Rezende et al.⁵ 2016, de Paula et al.⁶ 2014, Bonafé et al.⁷ 2013, Basting et al.⁸ 2012, Santana et al.⁹ 2014), fazendo com que alguns pacientes abandonem o tratamento, pois em alguns casos pode chegar a níveis insuportáveis (Kugel et al.⁴⁸ 2009, Kossatz et al.⁴⁹ 2011, de Paula et al.¹² 2013). Por esse fato, tem-se estudado as causas da sensibilidade decorrente do clareamento dental (Markowitz⁵⁰ 2010).

Ainda como efeitos indesejados do clareamento dental, em caso de contato do gel com tecidos moles pode haver ulcerações, queimaduras e até irritação da garganta quando da deglutição do produto (Dahl, Pallesen⁵¹ 2003, Gurgan et al.¹ 2010, Goldberg et al.⁵² 2010), no entanto, a correta aplicação da técnica pode evitar esses efeitos.

2.3 Sensibilidade dental

Uma das teorias que explica a sensibilidade dental é a teoria hidrodinâmica (Brannstrom,⁵³ 1986), a qual consiste em que o movimento rápido de fluidos nos túbulos dentinários, após a aplicação do estímulo, resulta na ativação de nervos sensoriais na região da dentina e polpa dental. Estímulos físicos podem ativar os nociceptores que inervam os túbulos dentinários, levando à percepção da dor dentária, porém a hipótese hidrodinâmica não explica todas as formas de sensibilidade à dentina. Os mediadores inflamatórios podem sensibilizar ou despolarizar os nociceptores que inervam o tecido pulpar pela formação de prostaglandinas, a partir da ativação de ciclooxigenases (COX) e lipoxigenases (Charakorn et al.¹³ 2009).

Alguns estímulos, como o frio, parecem desencadear a dor através de um efeito combinado do movimento do fluido dentinário e pela excitação direta das terminações nervosas intradentais através da ação de receptores que respondem ao frio (Jyväsjarvi, Kniffki⁵⁴ 1987).

Croll⁵⁵ em 2003, sugere que as bolhas de oxigênio que se formam nos túbulos dentinários durante a aplicação de H₂O₂ causam movimentos de fluido dentinário que ativam os nervos intradentais, porém Markowitz⁵⁰ (2010), afirma que a sensibilidade causada pelo clareamento dental não se dá devido aos mecanismos hidrodinâmicos, e sim da ativação direta dos receptores neuronais (TRPA1 – receptor de potencial transitório com domínios tipo anquirina 1). O receptor TRPA1 é expresso em fibras C e detectam estímulos nocivos (nociceptores), o que explica a SD advinda do clareamento dental.

Os agentes oxidantes geram estímulos aferentes nociceptivos levando tanto à dor como aos sintomas de inflamação (Markowitz⁵⁰ 2010). Portanto, acredita-se que a SD após clareamento dental seja decorrente de um processo inflamatório de diferentes magnitudes (Costa et al.¹¹ 2010). Kim⁵⁶ (1990) relata que o tecido inflamado após sofrer um dano, apresenta vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular resultando em edema e aumento de pressão interna, promovendo estímulo nos receptores de dor e redução do limiar dos nociceptores (Teixeira⁵⁷ 2004).

Durante o processo inflamatório, são liberados os mediadores da inflamação, os quais se ligam a receptores específicos. A percepção da dor se

dá por meio desses mediadores, como neuropeptídeos (substância P), os metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas, leucotrienos, e lipoxinas), bradicinina, as aminas vasoativas (histamina e serotonina) as quais desencadeiam e potencializam os impulsos nociceptivos, transmitindo a informação da dor ao sistema nervoso central (Rodd, Boissonade⁵⁸ 2000, Sacerdote, Levrini⁵⁹ 2012). A liberação desses mediadores parece estar relacionada ao processo inflamatório que causa a SD no clareamento dental (Charakorn et al.¹³ 2009, Paula et al.¹⁴ 2013, de Paula et al.¹² 2013).

2.4 Alternativas para redução da sensibilidade dental

Algumas estratégias têm sido alvo de estudos para reduzir a sensibilidade dental após o clareamento dental, como a redução do tempo de uso do gel clareador e da concentração.

Em um estudo de Cardoso et al.⁶⁰ em 2010, verificou-se que pacientes que utilizaram PC 10% durante 8 horas diárias apresentaram maior sensibilidade que os pacientes que utilizaram apenas por 1 hora. Hewlett⁶¹ (2007) relata que a aplicação do gel clareador mais de uma vez ao dia pode induzir SD de intensidade moderada à severa.

Kihn et al.⁶² (2000) avaliaram a SD utilizando PC 10% e 16% e verificaram uma maior intensidade da SD no grupo que utilizou o PC 16%, corroborando aos achados em estudos que correlacionam a SD com a concentração do gel clareador utilizado (Croll⁵⁵ 2003, Haywood² 2005, Bernardon et al.⁴⁰ 2010, Mondelli et al.³⁵ 2012). Ainda, em estudos que comparam a SD nas técnicas caseira com a de consultório, foram encontrados resultados semelhantes (Bernardon et al.⁴⁰ 2010, Mondelli et al.³⁵ 2012).

Uma técnica que tem apresentado bons resultados na redução da SD é o uso de agentes dessensibilizantes aplicados topicamente. Tay et al.³⁹ (2009) em um estudo que utilizou H₂O₂ 35%, aplicaram um agente dessensibilizante com 5% de nitrato de potássio e 2% de fluoreto de sódio, e observaram redução do risco absoluto e da intensidade da SD. O nitrato de potássio impede a repolarização das fibras nervosas, reduzindo a excitabilidade dessas fibras (Kim⁶³ 1986, Markowitz et al.⁶⁴ 1991, Pashley et al.⁶⁵ 2008).

Os agentes dessensibilizantes, nitrato de potássio e fluoreto de sódio, também com o intuito de reduzir a SD no clareamento dental foram incorporados aos agentes clareadores (Matis et al.⁶⁶ 2007; Browning et al.⁶⁷ 2008, Gallo et al.⁶⁸ 2009), até mesmo com a vantagem de reduzir um passo clínico no procedimento. Com o mesmo propósito, a incorporação de cálcio fosfato amorfo (ACP) e gluconato de cálcio no gel clareador reduziram a desmineralização do esmalte e em consequência diminuíram a SD (Cavalli et al.⁶⁹ 2010, Hewlett⁶¹ 2007, Kossatz et al.⁴² 2012).

Alguns medicamentos de via sistêmica também foram testados na tentativa de reduzir o efeito indesejável do clareamento dental que é a SD. Charakorn et al.¹³ (2009) testaram o ibuprofeno, administrando 600 mg em dose única 30 min antes do clareamento dental em consultório com H₂O₂ 38% e observaram apenas redução da SD imediata. Em um estudo posterior, Paula et al.¹⁴ em 2013 utilizaram o ibuprofeno (400 mg) administrando 1 hora antes do clareamento dental em consultório com H₂O₂ 35% e mantiveram com doses subsequentes do mesmo fármaco de 8/8 horas por 48 h, no entanto os resultados foram similares ao estudo anterior.

Em outro estudo de Paula et al.¹² (2013) utilizaram etorocoxibe, um anti-inflamatório específico para a inibição da COX-2, porém obtiveram resultados similares ao grupo de pacientes que receberam placebo. Rezende et al.⁵ (2016) realizaram um estudo clínico administrando pré e pós-operatoriamente um corticosteroide (dexametasona) por um período de 48 h, começando 1 hora antes do clareamento em consultório com H₂O₂ 35%. Os corticosteroides possuem efeito anti-inflamatório e imunodepressores e são considerados os anti-inflamatórios mais eficazes disponíveis (Wannmacher, Ferreira¹⁹ 2007). A expectativa foi que a SD poderia ser prevenida pela administração da dexametasona, pois este fármaco bloqueia toda a via do ácido araquidônico, reduzindo a produção de mediadores inflamatórios (Greaves⁷⁰ 1976), que sensibilizam os nociceptores. Porém, não reduziu a incidência ou intensidade da SD induzida pelo clareamento. Os autores atribuem que a falha da dexametasona para prevenir a dor durante e após o clareamento dental, possa ter ocorrido porque a produção e liberação de mediadores inflamatórios talvez não seja o único fator que possa contribuir para o desenvolvimento de SD induzidas pelo clareamento dental.

2.5 Fármacos Opioides

Fármacos opioides têm sido utilizados há milhares de anos para o tratamento da dor (Trescot et al.⁷¹ 2008). Já na antiguidade, foram encontrados registros de papiro egípcio relatando o uso de ópio para o alívio da dor (Trescot et al.⁷¹ 2008).

Os opiáceos são alcaloides naturais, tais como morfina ou codeína. Opióide é o termo utilizado amplamente para descrever todos os compostos que funcionam nos receptores opioides (Trescot et al.⁷¹ 2008).

Analgésicos opioides atuam a nível celular ligando-se aos receptores opioides presentes em todo sistema nervoso central (SNC), especialmente no núcleo do trato solitário, área cinzenta periaquedutal, córtex cerebral, tálamo e substância gelatinosa da medula espinhal. Receptores opioides podem também estar presentes em terminações nervosas aferentes periféricas (Trivedi et al.⁷² 2013).

Fármacos opioides imitam as ações dos peptídeos opioides endógenos e suprimem a transmissão de sinais nociceptivos nos cornos dorsal medular e espinhal. Portanto, a dor nociceptiva responde melhor a essa classe de fármacos (Laskin⁷³ 2014).

Os receptores opioides são ligados às proteínas G inibitórias. A ativação dessa proteína desencadeia uma cascata de eventos: fechamento de canais de cálcio voltagem-dependentes, redução na produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e estímulo ao efluxo de potássio resultando em hiperpolarização celular. Assim, o efeito final é a redução da excitabilidade neuronal, resultando em redução da neurotransmissão de impulsos nociceptivos (Trivedi et al.⁷² 2013).

Os receptores opioides os quais são normalmente estimulados por péptidos endógenos (endorfinas, encefalinas e dinorfinas) produzidos em resposta a estimulação nociva são denominados por letras gregas (Trescot et al.⁷¹ 2008).

Mu (μ) (agonista morfina): receptores Mu são encontrados principalmente no tronco encefálico e no tálamo mediano. Os receptores Mu são responsáveis pela analgesia supraspinal, depressão respiratória, euforia, sedação, diminuição da motilidade gastrointestinal e dependência física. Os

subtipos incluem Mu1 e Mu2, com Mu1 relacionado à analgesia, euforia e serenidade, enquanto Mu2 está relacionado à depressão respiratória, prurido, liberação de prolactina, dependência, anorexia e sedação. Estes também são chamados OP3 ou MOR (receptores opioides da morfina).

Kappa (k) (agonista cetociclazocina): Os receptores Kappa são encontrados nas áreas límbica e outras áreas diencefálicas, tronco encefálico e medula espinhal e são responsáveis pela analgesia espinhal, sedação, dispnéia, dependência, disforia e depressão respiratória. Estes também são conhecidos como OP2 ou KOR (receptores opioides kappa).

Delta (d) (agonista delta-alanina-delta-leucina-enkefina): estão localizados em grande parte no cérebro e seus efeitos não são bem estudados. Eles podem ser responsáveis por efeitos psicomiméticos e disfóricos. Eles também são chamados OP1 e DOR (Receptores opiáceos delta).

Sigma (s) (agonista *N*-alilnormetazocina): Receptores sigma são responsáveis pelos efeitos psicomiméticos, disforia e depressão induzida pelo estresse. Já não são considerados receptores opioides, mas sim os locais alvo para a fenciclidina (PCP) e seus análogos.

Trivedi et al.⁷² em 2013 relatam que desde sua identificação, diversas denominações foram utilizadas para os receptores opioides. A nomenclatura atual, aprovada pela “União Internacional de Farmacologia”, para a identificação dos receptores opioides é a seguinte: MOP (receptor peptídico opioide mu), KOP (receptor peptídico opioide kappa), DOP (receptor peptídico opioide delta), NOP (receptor peptídico FQ de nociceptinas orfanina). O receptor sigma não preenche todos os critérios para ser considerado um receptor opioide. Por isso, atualmente, não pertence a essa classe. Existem diversos subtipos de receptores opioides, sendo dois MOP, três KOP e dois DOP.

A codeína é um opioide natural derivado do ópio, a qual pode ser administrada via oral ou intramuscular. A dose terapêutica em adultos é de 30-60 mg com intervalos de 6 h, independente da via de administração (Trivedi et al.⁷² 2013). Doses variáveis de codeína (8- 30 mg) podem ser associadas a analgésicos não opioides para o tratamento de dor leve à moderada como o paracetamol, o que parece ser uma opção bastante racional, visto que são

utilizados mecanismos centrais e periféricos complementares para o alívio da dor (Yagela et al.⁷⁴ 2000), induzindo analgesia maior do que a possível com cada fármaco isoladamente. Além disso, o emprego de menores doses de cada um deles na associação reduz o risco de toxicidade (Wannmacher, Ferreira¹⁹ 2007).

A biodisponibilidade oral da codeína é de 50%. Aproximadamente 10% é metabolizada em morfina, o restante em compostos conjugados inativos. Essa metabolização em morfina é realizada por uma isoforma do citocromo P450 que possui polimorfismo, por isso aproximadamente 10% da população não metaboliza adequadamente a codeína em morfina, resultando em tratamento ineficaz da dor (Trivedi et al.⁷² 2013). Este fármaco pode causar discreta euforia, desorientação e ansiedade, mas possui baixo potencial como droga de abuso. A codeína causa menos sedação e menos depressão respiratória que a morfina. A constipação é um efeito colateral comum (Trivedi et al.⁷² 2013).

Os analgésicos opioides são amplamente utilizados na odontologia (Modaresi et al.²⁰ 2006; Gatoulis et al.⁷⁵ 2012; Daniels et al.⁷⁶ 2011; Brown et al.⁷⁷ 2013; Derry et al.⁷⁸ 2010) e a escolha é de basicamente aqueles disponíveis para a administração oral. Da Costa e colaboradores⁷⁹ em 2012 administraram um analgésico opioide 1 hora antes de um procedimento odontológico e obtiveram uma analgesia de até 5 horas após o procedimento. A ação desse medicamento a nível plasmático ocorre em torno de 30 a 60 minutos após a ingestão (Wannmacher, Ferreira¹⁹ 2007). A sua dose máxima diária recomendada é 240 mg de codeína e 4000 mg de paracetamol administradas em intervalos de 4 a 6 horas, considerando o tempo de meia vida de 4 a 6 horas e a biodisponibilidade (Wannmacher, Ferreira¹⁹ 2007). Brown et al.⁷⁷ em 2013 mantiveram a administração do analgésico opioide (codeína/paracetamol 60 mg) de 6/6 horas e observaram uma diminuição da intensidade de SD no pós-operatório de cirurgia de terceiros molares.

Diante do exposto, acredita-se que a associação de um analgésico opioide associado a um não opioide possa reduzir a dor advinda do clareamento dental por utilizar mecanismos centrais e periféricos complementares para o alívio da dor, permitindo uma analgesia maior do que a possível com cada fármaco isoladamente, com um baixo risco de toxicidade

devido a possibilidade de empregar doses menores de cada um dos fármacos. Apesar de serem encontrados estudos na literatura que avaliaram a redução da SD decorrente do clareamento dental com a administração de diferentes classes de fármacos sistêmicos, não foram encontrados estudos onde tenham utilizado associação de opioides com analgésico não-esteroidal, assim sendo, torna-se objetivo do presente estudo clínico.

3 PROPOSIÇÃO

3.1 PROPOSIÇÃO GERAL

O propósito do presente estudo foi avaliar o efeito da associação de analgésicos codeína/paracetamol (Tylex® 30mg) administrado pré-operatoriamente e de 6 em 6 horas, durante 48 horas, na prevenção da sensibilidade dental decorrente da realização da técnica de clareamento dental de consultório.

3.2 PROPOSIÇÕES ESPECÍFICAS

3.2.1 Avaliar o efeito da associação de analgésicos codeína/paracetamol (Tylex® 30mg), administrado pré-operatoriamente e de 6 em 6 horas, durante 48 horas, na intensidade da sensibilidade dental decorrente da realização da técnica de clareamento dental em consultório através das escalas NRS (0-4) e VAS (0-10).

3.2.2 Avaliar o efeito da associação de analgésicos codeína/paracetamol (Tylex® 30mg), administrado pré-operatoriamente e de 6 em 6 horas, durante 48 horas, na magnitude de clareamento dental alcançado com a técnica de clareamento dental em consultório através das escalas Vita Classical, Vita Bleachedguide e espectrofotômetro VitaEasyshade.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aprovação ética

Esta investigação clínica foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (Ponta Grossa, PR), com o número de protocolo 890.207. (anexo1) Este relatório clínico seguiu o protocolo estabelecido pela Declaração Consolidada de Normas de Relato de Ensaio Clínicos (Schulz et al.⁸⁰ 2011).

4.2 Protocolo de registro

Este estudo foi registrado no registro de ensaios clínicos brasileiros com o número de identificação RBR-4jsgbc e pode ser verificado no seguinte link: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>.

4.3 Desenho do estudo, configurações e locais de coleta de dados

Este foi um ensaio clínico randomizado, paralelo, controlado por placebo, triplo cego, no qual o paciente, operador e avaliador foram cegados para a atribuição do grupo. Um terceiro pesquisador, não envolvido no processo de avaliação, foi responsável pelo processo de aleatorização, entrega e orientação sobre a administração dos medicamentos. Este estudo foi realizado de 07/2015 a 12/2015 em Ponta Grossa (Paraná, Brasil) e Cascavel (Paraná, Brasil). Todos os procedimentos de clareamento dental foram realizados nas Clínicas odontológicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa (Ponta Grossa, Paraná, Brasil) e na Universidade Paranaense (Cascavel, Paraná, Brasil).

4.4 Recrutamento

Duas semanas antes dos procedimentos de clareamento dental, todos os voluntários, que eram pacientes que buscavam tratamento nas clínicas das respectivas escolas de odontologia, receberam uma profilaxia dentária com pedra-pomes e água com taça de borracha e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. (apêndice A)

4.5 Critérios de inclusão

Os pacientes incluídos neste ensaio clínico tinham pelo menos 18 anos de idade e tinham boa saúde geral e oral e não relataram nenhum tipo de sensibilidade dentária. Os participantes deveriam ter os seis dentes anteriores superiores sem lesão de cárie e sem restaurações, ausência de doença periodontal. Os incisivos centrais deveriam ter a tonalidade A2 ou mais escura, comparando-os com uma escala de cores organizado por valores (Vitapan® Classical, Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Alemanha).(Fig.1)



Figura 1 - Escala de cor, Vita Classical (Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Alemanha), organizada por ordem de valor (Tese Doutorado – Marcia Rezende)

Dois investigadores calibrados em cada escola odontológica realizaram de forma independente a avaliação da cor com uma escala de cores orientado por valor. Os dois examinadores, cegados à atribuição de alocação, programaram esses pacientes para o clareamento dental e avaliaram seus dentes com a escala de cores no início e um mês após o procedimento. Os dois examinadores deveriam ter um acordo de, pelo menos, 85% (estatística Kappa) antes de iniciar a avaliação do estudo.

Os participantes com restaurações anteriores ou próteses dentárias, com aparelho de ortodontia, com descoloração interna severa dos dentes (manchas de tetraciclina, fluorose, dentes despulpados) não foram incluídos no estudo. Além disso, mulheres grávidas / lactantes, participantes com qualquer outra doença que pudesse causar sensibilidade (como recessão, exposição dentinária, presença de trincas visíveis nos dentes), que administraram medicamentos anti-inflamatórios e / ou analgésicos, fumantes, bruxômanos ou

participantes que já realizaram clareamento dental anteriormente também foram excluídos do estudo.

Pacientes que relataram algum problema de saúde anterior ou presente, no estômago, coração, rim e fígado, os participantes que relataram o uso contínuo de fármacos anti-inflamatórios e / ou analgésicos foram excluídos. Adicionalmente, diabéticos, hipertensos ou pacientes com alergia conhecida ao paracetamol/ codeína e lactose foram excluídos do estudo.

4.6 Cálculo do tamanho amostral

O desfecho primário deste estudo foi avaliar o risco absoluto de SD decorrente do clareamento dental em consultório. O risco absoluto de SD foi de aproximadamente 86% (Tay et al.³⁹ 2009), para o produto clareador Whiteness HP Maxx (FGM, SC, Brasil). Assim, um tamanho mínimo de amostra de 92 pacientes foi requerido para ter uma chance de 80% de detectar, com nível de significância de 5%, uma diminuição na medida de resultado primária de 86% no grupo controle para 61% no experimental (que representam uma diferença de 25% no risco absoluto de SD). O tamanho da amostra foi aumentado em aproximadamente 15% para compensar eventuais perdas de pacientes.

4.7 Randomização e cegamento

Utilizou-se randomização por blocos (tamanhos de bloco de 2 e 4) com uma relação de alocação igual. O processo de randomização foi realizado por software livremente disponível na internet (www.sealedenvelope.com). Envelopes opacos e selados contendo a identificação dos grupos foram preparados por terceiros, não envolvidos na intervenção do estudo. Este terceiro pesquisador, não envolvido no processo de avaliação, foi responsável pelo processo de randomização, entrega e orientação sobre a administração dos medicamentos. Realizou-se uma única sequência aleatória para ambos os centros.

4.8 Intervenção do estudo

Os pacientes foram divididos em dois grupos: paracetamol / codeína e placebo, conforme a medicação utilizada. Todos os pacientes receberam o mesmo tratamento de clareamento dental, o qual foi realizado por um único

operador em cada Escola Odontológica. Uma hora antes do início do clareamento dental em consultório, os pacientes receberam paracetamol [500 mg] / codeína [30 mg] (Tylex® 30 mg, JANSSEN-CILAG FARMACEUTIC LTDA) ou placebo em cápsulas idênticas. O operador administrou a primeira dose de fármaco 1 h antes do protocolo clareador e doses adicionais foram administradas a cada 6 h durante 48 h para manter uma dosagem diária máxima segura de 240 mg de codeína e 4000 mg de paracetamol (Vuilleumier et al.⁸¹ 2012).

Os comprimidos de Tylex® (combinação de paracetamol e codeína) foram removidos da sua embalagem original, e inseridos após trituração, em cápsulas vazias (identificadas pela cor verde e branca) (Fig.2). As cápsulas foram armazenadas em frascos individuais contendo 8 cápsulas que seriam necessárias para cada sessão de clareamento dental. As cápsulas de placebo foram preparadas da mesma maneira descrita acima, onde continham os mesmos excipientes do medicamento Tylex® 30 mg (amido, celulose, dioctil sulfosuccinato de sódio / benzoato de sódio e estearato de magnésio), exceto o ingrediente ativo.



Figura 2- Comprimidos de Tylex® inseridos em cápsulas verde e branca

Uma hora antes de iniciar a aplicação do clareamento dental, o pesquisador cego responsável pela administração do fármaco administrou a primeira dose ao paciente. Em seguida, foi realizado a colocação de um afastador de lábios (Arcflex, FGM), isolaram-se o tecido gengival dos dentes a serem clareados utilizando uma barreira de resina fotopolimerizável (Top Dam,

FGM Dental Products) e cada dente foi fotopolimerizado à luz durante 10 s (Radii-cal, SDI, Victoria, Austrália). Foi utilizado o gel de peróxido de hidrogênio 35% (Whiteness HP Maxx, FGM) (fig. 3) em três aplicações de 15 minutos para ambos os grupos de acordo com as instruções do fabricante. O gel de clareamento foi substituído a cada 15 min durante o período de aplicação de 45 min. Duas sessões de clareamento dental em consultório foram realizadas com uma semana de intervalo. Todos os participantes foram instruídos a escovar os dentes regularmente usando creme dental fluoretado.



Figura 3 – Kit do gel clareador de H_2O_2 35% Witeness HP Maxx (FGM, Joinville, Santa Catarina, Brasil)

Após a sessão de clareamento os pacientes receberam uma ficha de medicamento (Quadro 1) que constava os horários para a administração das outras cápsulas, as quais deveriam ser administradas de 6/6 h, conforme horário pré-estabelecido. Essa deveria ser preenchida e entregue aos pesquisadores na consulta seguinte. Dessa forma, os pesquisadores poderiam avaliar a aderência ao protocolo. Caso o paciente não administrasse as doses

corretamente ou não quisesse mais fazer o uso do medicamento, o paciente era mantido na pesquisa e o clareamento dental seria concluído.

Quadro 1- Ficha para controle da administração dos medicamentos

MEDICAMENTOS TYLEX/PLACEBO	
NOME:	
☐ Antes do Clareamento	
☐ 1ª Cápsula	___ : ___
☐ 2ª Cápsula	___ : ___
☐ 3ª Cápsula	___ : ___
☐ 4ª Cápsula	___ : ___
☐ 5ª Cápsula	___ : ___
☐ 6ª Cápsula	___ : ___
☐ 7ª Cápsula	___ : ___

Os voluntários do grupo placebo receberam um recipiente igual aos voluntários do grupo paracetamol / codeína, contendo o mesmo número e cor de cápsulas, porém dentro das cápsulas continha o excipiente inerte (placebo). O placebo foi manipulado na Farmacotécnica da Universidade Estadual de Ponta Grossa, sob supervisão do professor responsável.

4.9 Avaliação da sensibilidade dental (SD)

A SD foi avaliada imediatamente e até 1 h, de 1 h até 24 h e de 24 h até 48 h após o clareamento dental em ambas as sessões. O paciente foi orientado a indicar o valor numérico do grau de sensibilidade para cada um dos períodos acima, usando uma Escala Numérica de Cinco Pontos (NRS)(Quadro 2) onde 0 = nenhum, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = considerável e 4 = severo (Reis et al.⁴ 2013, de Paula et al.⁶ 2014, Paula et al.¹⁴ 2013, de Paula et al.¹² 2013, Tay et al.³⁹ 2009, Bernardon et al.⁴⁰ 2010, Meireles et al.⁸² 2008).

Além disso, os participantes foram instruídos a registrar a intensidade da dor usando a Escala Visual Analógica (VAS) (Fig.4) (Gurgan et al.¹ 2010, Mehta et al.⁸³ 2013). Uma linha horizontal com escores de 0 e 10 em suas extremidades, onde 0 = sem sensibilidade e 10 = sensibilidade severa. O paciente deveria marcar com uma linha vertical cruzando a linha horizontal da

escala o correspondente à intensidade da SD. Em seguida, a distância em mm das extremidades foi medida com o auxílio de uma régua milimétrica.

Quadro 2- Escala Numérica de Cinco Pontos (NRS)

Avaliação	Horário	SENSIBILIDADE __ Sessão – Horário: ____: ____				
		0 NENHUMA	1 LEVE	2 MODERADA	3 CONSIDERÁVEL	4 SEVERA
Imediatamente						
1 hora após						
24 h após						
48 h após						

Marque com uma linha vertical no lugar que você considera o nível de sensibilidade

Imediatamente Após

0 = Sem Dor 10 = Dor insuportável

1h Após

0 = Sem Dor 10 = Dor insuportável

24h APÓS

0 = Sem Dor 10 = Dor insuportável

48h APÓS

0 = Sem Dor 10 = Dor insuportável

Figura 4- Escala Visual Analógica (VAS) para avaliar a intensidade da sensibilidade dental

Em primeiro lugar, os dados de SD de ambas as sessões de clareamento dental em consultório foram unidos. Para tanto, foi considerada a

pior pontuação (escala NRS) e o valor numérico (escala VAS) obtidos em ambas as sessões de clareamento dental, em cada período de avaliação, para fins estatísticos e determinação do risco e intensidade da SD.

Se o paciente pontuasse zero (sem sensibilidade) em todas as avaliações de tempo de ambas as sessões de clareamento dental, este paciente era considerado insensível ao protocolo de clareamento dental. Em todas as outras circunstâncias, os pacientes foram considerados sensíveis ao procedimento de clareamento dental. Essa dicotomização permitiu calcular o risco absoluto de SD, que representou a porcentagem de pacientes que relataram SD pelo menos uma vez durante o tratamento. Também foi calculada a intensidade SD.

4.10 Avaliação de cor

A avaliação da cor foi registrada antes e um mês após o clareamento dental. A avaliação da cor nunca foi realizada imediatamente após cada sessão de clareamento dental, de modo que o efeito da desidratação e desmineralização nas medidas de cor foi evitado. A avaliação da cor foi realizada com a escala de cores orientado por valor Vita Classical (Vita Zahnfabrik) (Fig.1) e Vita Bleachedguide 3D-MASTER (Vita Zahnfabrik). (Fig.5) Adicionalmente, foi realizada uma avaliação de cor objetiva com o espectrofotômetro Vita Easyshade (Vita Zahnfabrik).

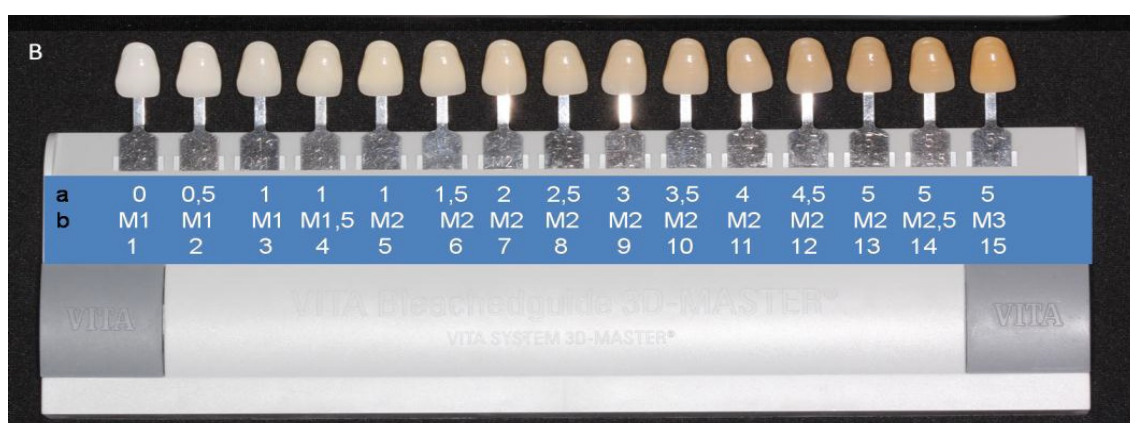


Figura 5- Escala de cor, Bleachedguide 3D-MASTER (Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Alemanha), organizada por ordem de valor (Tese Doutorado – Marcia Rezende)

Para o exame subjetivo, com guia de cores Vita Classical (Vita Zahnfabrik) (Fig.1), as 16 cores que compõem a escala foram organizadas do

valor mais alto (B1) ao mais baixo (C4). Embora esta escala não seja linear no sentido mais verdadeiro, as mudanças foram tratadas como representando uma classificação contínua e aproximadamente linear para fins de análise, como já realizado em vários estudos publicados (Meireles et al.⁸² 2008, Paravina⁸⁴ 2008, Bernardon et al.⁴⁰ 2010, Gurgan et al.¹ 2010, Kossatz et al.⁴² 2012, de Paula et al.¹² 2013, Mehta et al.⁸³ 2013).

A escala Vita Bleachedguide 3D-MASTER (Vita Zahnfabrik) contém abas de cor mais claras e já está organizada do mais alto valor (0M1) ao mais baixo (5M3) (Paravina⁸⁴ 2008, de Geus et al.⁸⁵ 2015, Rezende et al.⁵ 2016). A área de mensuração de interesse para a correspondência de cor foi o terço médio da superfície vestibular do incisivo central superior, de acordo com as diretrizes da American Dental Association (ADA) (Tay et al.³⁹ 2009, Reis et al.³ 2011, Kossatz et al.⁴² 2012).

Os dois examinadores, cegos à atribuição de alocação, programaram os pacientes para o clareamento e avaliaram a cor dos dentes com o auxílio da escala de cor nos diferentes tempos de avaliações. As mudanças de cor foram calculadas desde o início da fase ativa, até os tempos de acompanhamento individuais calculando a alteração no número de guias de cor (Δ SGU), que ocorreu em direção às abas mais claras da escala de cor orientada por valores. Em caso de divergências entre os examinadores durante a avaliação da cor, uma nova avaliação foi realizada em conjunto, até que houvesse consenso.

Para o exame objetivo, a cor foi mensurada com o espectrofotômetro Vita Easyshade (Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Alemanha). Antes da aferição com espectrofotômetro, foi realizada uma impressão do arco superior com pasta de silicone densa (Fig.6A), (Zetaplus e Oranwash® Kit, Zhermack, Itália). A impressão foi estendida até os caninos superiores e serviu como guia de medição de cor padrão para o espectrofotômetro. Para cada elemento dentário a ser avaliado, foi criada uma janela na superfície vestibular do guia de silicona moldado usando um bisturi circular (Fig.6C), (Biopsy Punch, Miltex, York, Pensilvânia, EUA), com um raio de 3 mm e bordas bem formadas (Bernardon et al.⁴⁰ 2010). A tonalidade foi determinada utilizando os parâmetros do dispositivo Easyshade onde indicou os seguintes valores: L *, (a *) e (b *), em que L * representa o valor de 0 (preto) a 100 (branco) e um a* e b * representam a cor, onde a * é a medida ao longo do eixo vermelho-verde e b

* é a medida ao longo do eixo amarelo-azul. A comparação de cores antes e depois do tratamento é dada pelas diferenças entre as duas cores (ΔE), que é calculada pela fórmula: $\Delta E = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$ (Commission Internationale de L'Eclairage⁸⁶ 1978).

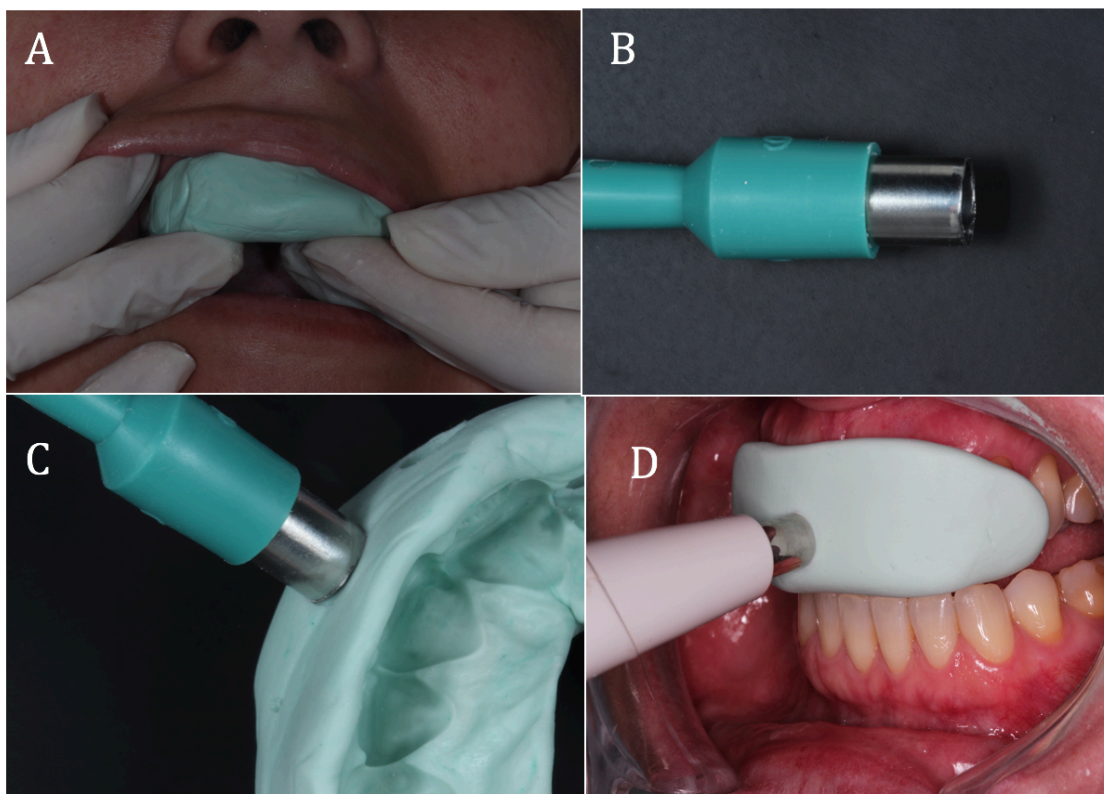


Figura 6- (A) Moldagem com pasta de silicone densa para confecção da guia. (B) Bisturi circular (Biopsy Punch, Miltex, York, Pensilvânia, EUA). (C) Perfuração da guia de silicone. (D) Espectrofotômetro Vita Easyshade em posição para realizar a aferição da cor.

4.11 Cegamento

Trata-se de um estudo de triplo cego, no qual o paciente, operador e avaliador foram cegos para a atribuição do grupo.

4.12 Análise estatística

A análise seguiu o protocolo de intenção de tratamento e envolveu todos os participantes que foram aleatoriamente designados (Schulz et al.⁸⁰ 2011). No caso de dados em falta, a última observação foi relatada. O estatístico também foi cego para os grupos de estudo. O risco absoluto de SD de ambos

os grupos foi comparado com o teste exato de Fisher ($\alpha = 0,05$). O risco relativo, assim como o intervalo de confiança para o tamanho do efeito, foi calculado.

A comparação da intensidade SD (dados NRS) dos dois grupos nos dois diferentes pontos de avaliação foi realizada utilizando o teste U de Mann-Whitney. As comparações entre os tempos dentro de cada grupo foram realizadas utilizando o teste de Friedman. A comparação da intensidade SD obtida com a escala VAS foi realizada com ANOVA de medidas repetidas de dois fatores e pós teste de Tukey para comparação em pares. As alterações de cor entre os grupos (Δ SGU e Δ E entre a linha de base versus o pós-clareamento de um mês) foram comparadas utilizando um teste t de Student. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância foi de 5%. Todas as análises foram realizadas utilizando o software SigmaPlot versão 11.0 (Systat Software, San José, CA, EUA).

5 RESULTADOS

5.1 Dados de base e características dos participantes incluídos

Um total de 200 participantes foram examinados em cadeira odontológica para verificar se eles preenchiam os critérios de inclusão e exclusão (Fig. 7). O clareamento em consultório foi realizado em 105 pacientes dos 200 participantes examinados. A cor inicial (média $\pm$ desvio padrão) dos participantes foi semelhante (placebo = $6,2 \pm 2,0$ e paracetamol / codeína = $6,0 \pm 2,0$). Da mesma forma, a média de idade (anos) dos participantes dos dois grupos foi equivalente (placebo: $22,5 \pm 5,0$ e paracetamol / codeína: $22,3 \pm 6,3$), variando de 18 a 46 anos. Dezenove participantes (37%) do grupo placebo e 9 participantes (17%) do grupo paracetamol / codeína foram do sexo masculino.

5.2 Adesão ao protocolo e desistências

Um paciente do grupo placebo interrompeu a intervenção neste estudo clínico devido à dor intensa. Este paciente realizou apenas a primeira sessão de clareamento dental. Todos os participantes compareceram as visitas de acompanhamento um mês após o clareamento, exceto o participante do grupo placebo que descontinuou o tratamento. Para este participante, a última avaliação foi realizada para fins estatísticos para manter a análise de intenção de tratar (Schulz et al.⁸⁰ 2011).

Dois pacientes do grupo placebo relataram não tomar 1 e 6 cápsulas após a primeira sessão de clareamento dental. Um porque esqueceu de tomar e o outro apresentou efeitos adversos (descritos mais adiante). Três pacientes do grupo paracetamol / codeína não tomaram 3, 5 e 6 cápsulas após a primeira sessão de clareamento dental, devido ao desenvolvimento de efeitos adversos. A Figura 7 ilustra o diagrama de fluxo do participante nas diferentes fases do desenho do estudo.

5.3 Sensibilidade dental

Três pacientes do grupo placebo e um do grupo paracetamol / codeína tomaram um analgésico (medicação de resgate) para aliviar a SD induzida pelo clareamento (Tylenol 750mg, Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, São José dos Campos, São Paulo, Brasil). Os dados desses pacientes foram incluídos na análise dos dados, seguindo o protocolo de intenção de tratamento.

No que se refere ao risco absoluto de SD, não foi observada diferença significativa entre os grupos, como visto na Tabela 1 ($p = 0,61$). O risco relativo, juntamente com o intervalo de confiança de 95%, é também evidência de que o uso do medicamento paracetamol / codeína não teve efeito na redução da SD.

Tabela 1 – Comparação do número de pacientes que apresentaram SD durante o tratamento clareador com os riscos absoluto e relativo(*).

Tratamento	SD (numero de participantes)		Risco absoluto (95% CI)	Risco relativo (95%CI)
	sim	Não		
Placebo	52	1	96,2 (87,2 à 98,9)	1,0 (0,92 à 1,07)
Paracetamol/Codeína	50	2	96,2 (87,0 à 98,4)	

(*) *Teste exato de Fisher* ($p = 0.61$).

Em relação à intensidade SD (Tabela 2), os grupos não diferiram estatisticamente nas duas escalas de dor utilizadas neste estudo ($p > 0,05$). No entanto, observou-se nitidamente que a SD induzida pelo clareamento dental em consultório foi significativamente mais grave nas primeiras 24 h ($p < 0,05$) e reduziu consideravelmente 48 h após o clareamento dental (Tabela 2).

Tabela 2 – Intensidade da SD para os grupos estudados nas diferentes escalas (*).

Tempo de acompanhamento	NRS **		VAS ***	
	Placebo	Paracetamol/ Codeína	Placebo	Paracetamol/ Codeína
1 h	2 (1/3) Aa	2 (1/3) Xa	3,8 ± 2,8 Aa	3,6 ± 2,7 Xa
24 h	1 (0/2) Bb	1 (0/2) Yb	2,3 ± 2,4 Bb	2,6 ± 2,9 Yb
48 h	0 (0/0) Cc	0 (0/0) Zc	0,2 ± 0,7 Cc	0,3 ± 0,8 Zc

(*) Em cada período, as diferenças são representadas por letras minúsculas diferentes (teste de Mann-Whitney para escala NRS e ANOVA dois fatores para escala VAS). Para cada tratamento, diferentes letras maiúsculas representam médias estatisticamente significativas (teste de Friedman para escala NRS e medidas repetidas ANOVA um fator para escala VAS). ** Medianas (intervalo interquartil). ***Médias de desvio padrão.

5.4 Avaliação de cor

Observou-se um clareamento significativo nos dois grupos de estudo sob os métodos de avaliação subjetiva e objetiva ($p < 0,05$). No final do protocolo de clareamento dental, foi detectado um clareamento de aproximadamente 4-6 unidades da escala de cor para ambos os grupos e o ΔE variou em aproximadamente 4,0 unidades (Tabela 3). Os resultados do método subjetivo (Vita Clássical e Vita Bleachedguide) e a avaliação objetiva com o espectrofotômetro corresponderam à hipótese de igualdade entre os grupos após o clareamento dental.

Table 3 – Médias e desvio padrão (DP) da ΔE e ΔSGU obtidos com as escalas Vita Classical e Vita Bleached entre o período inicial vs. 1 mês pós-clareamento.

Escalas de cor	Grupos		Valor de p*
	Placebo	Paracetamol/Codeína	
ΔSGU Vita Classical	5,0 $\pm$ 1,8	4,6 $\pm$ 2,0	0,29
ΔSGU Vita Bleached	6,0 $\pm$ 3,1	5,7 $\pm$ 3,3	0,70
ΔE	4,1 $\pm$ 1,7	4,1 $\pm$ 1,6	0,94

(*)teste T não pareado

5.5 Efeitos adversos

Cinco pacientes do grupo paracetamol / codeína e um do grupo placebo apresentaram náuseas, vômitos e mal-estar após a primeira sessão de clareamento dental. Por esta razão, a medicação foi interrompida, mas o paciente terminou o protocolo de clareamento. Em um paciente do grupo placebo e quatro pacientes do grupo paracetamol / codeína, os sintomas desapareceram com a descontinuação dos fármacos. No entanto, outro paciente do grupo paracetamol / codeína teve que ter o apoio de um médico, que lhe prescreveu um medicamento antiemético.

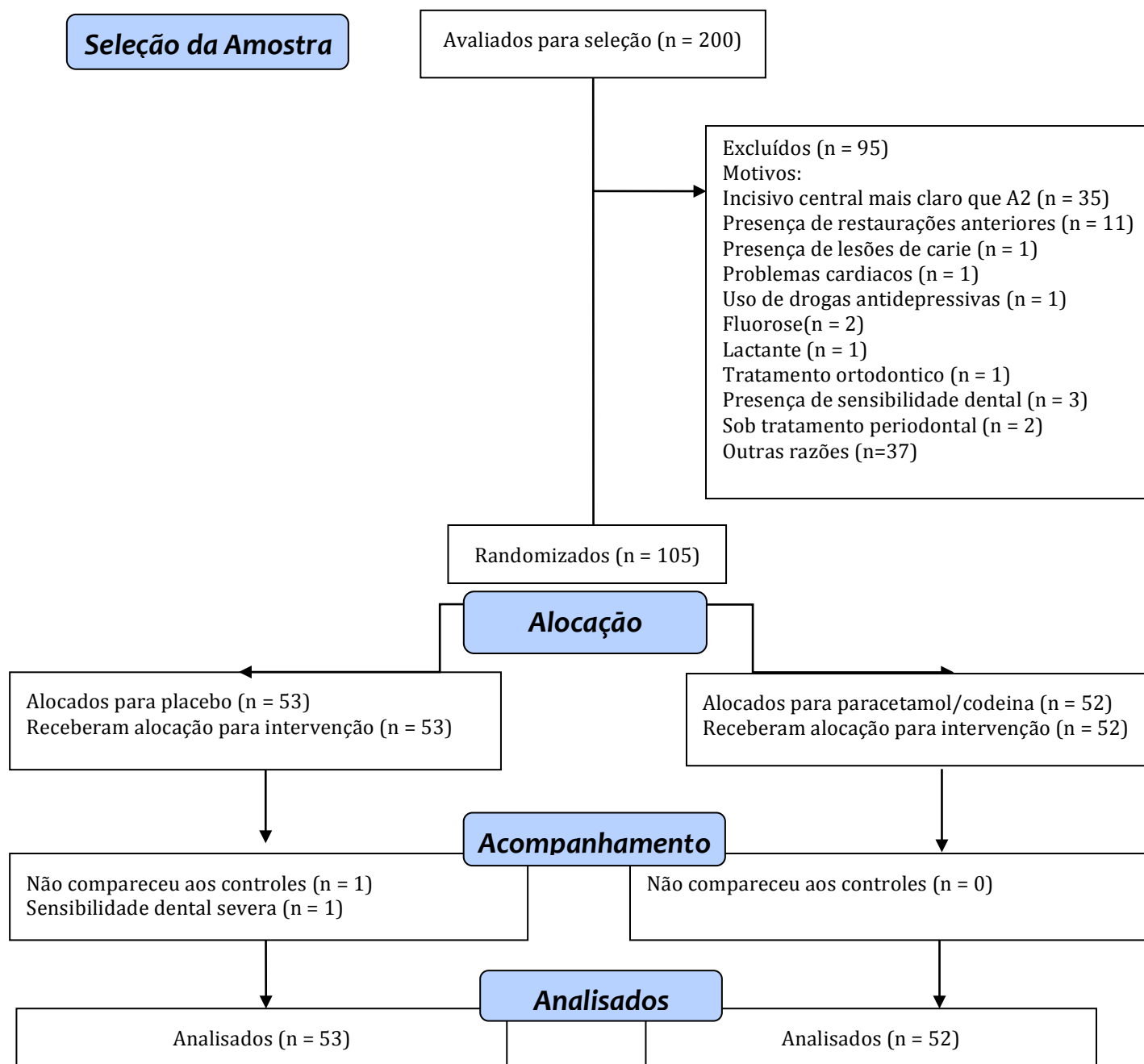


Figura 7 – Diagrama de fluxo do ensaio clínico, incluindo informação detalhada sobre os participantes excluídos

6 DISCUSSÃO

Acredita-se que a SD originada do clareamento dental é uma resposta inflamatória da polpa dental após a aplicação de peróxido de hidrogênio (Cooper et al.⁹⁷ 1992, Costa et al.¹¹ 2010) com liberação de bradicinina (Lepinski et al.⁹⁸ 2000) e de substância P, que estão envolvidas no processo de inflamação e dor da polpa (Rodd e Boissonade,⁵⁸ 2000, Caviedes-Bucheli et al.⁹⁹ 2008). A liberação de substância P envia sinais de dor nociceptivos, indicando ao sistema nervoso central uma ação pré-inflamatória local (Laskin⁷³ 2013).

A maioria dos opioides comuns são agonistas e trabalham estimulando os diferentes receptores opioides (MOP, KOP, DOP, etc.), que são todos receptores acoplados à proteína G. No sistema nervoso central, a ativação dos receptores MOP no mesencéfalo é considerada o papel mais importante na analgesia induzida por opioides (Pathan e Williams,¹⁰⁰ 2012). Assim, teoricamente, o efeito é a redução da excitabilidade neuronal, resultando em diminuição da neurotransmissão de impulsos nociceptivos (Trescot et al.⁷¹ 2008). Isto poderia ter sido reforçado pela ação periférica do paracetamol, que atua bloqueando a ciclooxigenase, impedindo a formação de prostaglandinas (Laskin⁷³ 2013).

No presente estudo, os medicamentos foram administrados 1 h antes de iniciar o procedimento de clareamento dental, uma vez que o fármaco leva cerca de 30 a 60 minutos após a ingestão para atingir níveis plasmáticos farmacológicos (Vuilleumier et al.⁸¹ 2012). Doses adicionais do medicamento foram administradas a cada 6 h até 48 h. Embora a associação de paracetamol e codeína (Tylex® 30 mg) seja utilizada em casos de dor intensa, esta associação não reduziu o risco nem a intensidade da SD experimentada por estes pacientes. Foi observado um risco elevado de SD para ambos os grupos, corroborando os achados de estudos prévios (Rezende et al.⁵ 2016, Bonafé et al.⁶ 2013, Paula et al.¹⁴ 2013, de Paula et al.¹² 2013, Mehta et al.⁸³ 2013). Aproximadamente 96% dos participantes em ambos os grupos relataram SD em algum estágio do clareamento dental.

A ineficácia dessa associação de fármacos sugere que existem outros mecanismos envolvidos no desenvolvimento da SD induzida por clareamento

dental. Estudos prévios que testaram medicamentos com outros mecanismos de ação, como os anti-inflamatórios não esteroidais (Charakorn et al.¹³ 2009, Paula et al.¹⁴ 2013), anti-inflamatórios seletivos para COX-2 (de Paula et al.¹² 2013) e até mesmo corticosteroides (Rezende et al.⁵, 2016) também chegaram à mesma conclusão de que não são capazes de prevenir a SD induzida por clareamento dental. Como sabiamente descrito por de Paula et al.⁶ (2014), vários fatores podem modular a quantidade de fármaco que atinge o plasma e o fluido extracelular e na câmara pulpar quando administrado por via oral, tais como a presença do sistema imunológico, drenagem linfática, excreção urinária e características morfológicas do substrato de dentina (de Paula et al.⁶ 2014).

Outro fator que pode explicar a falta de eficácia desta combinação de fármacos é que a codeína, o protótipo dos analgésicos opioides leves, tem uma afinidade fraca para os receptores opioides MOP. Comparado com a morfina, a sua potência analgésica é aproximadamente a metade. Adicionalmente e ao contrário de outros opioides, a codeína precisa ser primeiramente metabolizada para morfina para a produção de sua analgesia (Pathan e Williams,¹⁰⁰ 2012). Estima-se que entre 5% e 10% da população não tenha a capacidade de realizar essa conversão, limitando o alívio da dor produzido por esse fármaco (Pathan e Williams,¹⁰⁰ 2012).

Até agora, a minimização da SD induzida por clareamento dental só foi observada com sucesso quando os agentes dessensibilizantes foram aplicados topicamente (Tay et al.³⁹ 2009, Bonafé et al.⁶ 2013, Mehta et al.⁸³ 2013). Isto pode sugerir que talvez esses fármacos não estejam atingindo o tecido plasmático da polpa no momento em que o clareamento dental é realizado.

De acordo com a escala de cor Vitapan Classical, o grau de clareamento observado neste estudo, para ambos os grupos, foi de aproximadamente 5 UEV. Embora a comparação com outros estudos seja bastante difícil devido a diferentes produtos e protocolos de clareamento dental (de Geus et al.⁸⁷ 2016), estudos que realizaram duas sessões de clareamento em consultório com peróxido de hidrogênio 35% apresentaram resultados semelhantes (Papathanasiou et al.⁸⁸ 2002, Tay et al.³⁹ 2009, Reis et al.³ 2011, Onwudiwe, Umesi et al.⁸⁹ 2013).

A escala de cor Vita Classical é a ferramenta subjetiva mais utilizada para avaliação de alterações de cor em estudos de clareamento dental (de

Geus et al.⁸⁷ 2016, Luque-Martinez et al.⁹⁰ 2016), porém, ela apresenta um arranjo não-linear de cores pois não foi projetada para avaliação de clareamento dental. Por esta razão, também empregamos a escala de cores Bleachedguide VITA 3D-MASTER e uma ferramenta objetiva Espectrofotômetro Easyshade.

A escala de cores Bleachedguide VITA 3D-MASTER foi desenvolvida para avaliação de alterações de cor em estudos de clareamento dental. Esta apresenta distribuição de cor mais uniforme em comparação com Vita Classical (Paravina et al.⁹¹ 2007) e já está organizada de baixo a alto valor, no entanto, tem a desvantagem de ser raramente empregada (Rezende et al.⁵ 2016, de Geus et al.⁸⁵ 2015, da Costa et al.⁹² 2011, Ontiveros et al.⁹³ 2012, Ontiveros et al.⁹⁴ 2009, de Geus et al.⁹⁵ 2015, Correa et al.⁹⁶ 2016), impedindo que os autores comparem esses resultados com a literatura. Diante disso, os autores deste estudo desencorajam o uso exclusivo dessa ferramenta.

Independentemente do instrumento utilizado para a aferição de cor, todos eles foram convergentes nos achados de que os grupos foram estatisticamente semelhantes, o que significa que o uso pré-operatório do paracetamol / codeína não comprometeu a eficácia do clareamento dos procedimentos de clareamento dental.

Considerando que já foram utilizados diferentes fármacos de uso sistêmico para prevenir a SD induzida por clareamento, e com base no presente estudo e nos resultados de estudos anteriores chega-se à conclusão geral de que o uso de fármacos por via oral não afeta a eficácia do clareamento dental (Charakorn et al.¹³ 2009, de Paula et al.¹² 2013, Paula et al.¹⁴ 2013, Rezende et al.⁵ 2016).

Sugere-se que mais estudos devem ser realizados para elucidar o mecanismo da dor gerada durante o clareamento dental e produzir abordagens mais apropriadas para o manejo desses efeitos colaterais indesejáveis.

7 CONCLUSÃO

O uso pré e pós-operatório da combinação de paracetamol / codeína (Tylex® 30 mg) segundo o protocolo utilizado nesta pesquisa não é recomendado, pois não reduz o risco e a intensidade da SD produzida pelo clareamento dental em consultório com peróxido de hidrogênio 35%, entretanto este medicamento não interfere na magnitude do clareamento dental.

REFERÊNCIAS

1. Gurgan S, Cakir FY, Yazici E. Different light-activated in-office bleaching systems: a clinical evaluation. *Lasers Med Sci.* 2010 25(6): 817-822.
2. Haywood VB. Treating sensitivity during tooth whitening. *Compend Contin Educ Dent.* 2005 26(9 Suppl 3): 11-20.
3. Reis A, Dalanhol AP, Cunha TS, Kossatz S, Loguercio AD. Assessment of tooth sensitivity using a desensitizer before light-activated bleaching. *Oper Dent.* 2011 36(1): 12-17.
4. Reis A, Kossatz S, Martins GC, Loguercio AD. Efficacy of and effect on tooth sensitivity of in-office bleaching gel concentrations: a randomized clinical trial. *Oper Dent.* 2013 38(4): 386-393.
5. Rezende M, Bonafe E, Vochikovski L, Farago PV, Loguercio AD, Reis A, Kossatz S. Pre- and postoperative dexamethasone does not reduce bleaching-induced tooth sensitivity: A randomized, triple-masked clinical trial. *J Am Dent Assoc.* 2016 147(1): 41-49.
6. de Paula EA, Kossatz S, Fernandes D, Loguercio AD, Reis A. Administration of ascorbic acid to prevent bleaching-induced tooth sensitivity: a randomized triple-blind clinical trial. *Oper Dent.* 2014 39(2): 128-135.
7. Bonafe E, Bacovis CL, Iensen S, Loguercio AD, Reis A, Kossatz S. Tooth sensitivity and efficacy of in-office bleaching in restored teeth. *J Dent.* 2013 41(4): 363-369.
8. Basting RT, Amaral FL, Franca FM, Florio FM. "Clinical comparative study of the effectiveness of and tooth sensitivity to 10% and 20% carbamide peroxide home-use and 35% and 38% hydrogen peroxide in-office bleaching materials containing desensitizing agents. *Oper Dent.* 2012 37(5): 464-473.
9. Santana MA, Nahsan FP, Oliveira AH, Loguercio AD, Faria-e-Silva AL. Randomized controlled trial of sealed in-office bleaching effectiveness. *Braz Dent J.* 2014 25(3): 207-211.
10. Palo R M, Bonetti-Filho I, Valera MC, Camargo CH, S. Camargo, C. Moura-Netto and C. Pameijer. Quantification of peroxide ion passage in

- dentin, enamel, and cementum after internal bleaching with hydrogen peroxide. *Oper Dent*. 2012 37(6): 660-664.
11. Costa CA, Riehl H, Kina JF, Sacono NT, Hebling J. Human pulp responses to in-office tooth bleaching. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 109(4): e59-64.
 12. de Paula EA, Loguercio AD, Fernandes D, Kossatz S, Reis A. "Perioperative use of an anti-inflammatory drug on tooth sensitivity caused by in-office bleaching: a randomized, triple-blind clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2013 17(9): 2091-2097.
 13. Charakorn P, Cabanilla LL, Wagner WC, Foong WC, Shaheen J, Pregitzer R, Schneider D. The effect of preoperative ibuprofen on tooth sensitivity caused by in-office bleaching. *Oper Dent*. 2009 34(2): 131-135.
 14. Paula E, Kossatz S, Fernandes D, Loguercio A, Reis A. The effect of perioperative ibuprofen use on tooth sensitivity caused by in-office bleaching. *Oper Dent*. 2013 38(6): 601-608.
 15. Hamza M, Dionne RA. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. *Curr Mol Pharmacol*. 2009 2(1): 1-14.
 16. Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signaling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev*. 2011 63(3): 772-810.
 17. Becker DE, Phero JC. Drug therapy in dental practice: nonopioid and opioid analgesics. *Anesth Prog*. 2005 52(4): 140-149.
 18. Coulthard P, Patel N, Bailey E, Armstrong D. Barriers to the use of morphine for the management of severe postoperative pain - a before and after study. *Int J Surg*. 2014 12(2): 150-155.
 19. Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia clinica para dentistas*. 2007 Ed Guanabara Koogan, 3^o ed., Rio de Janeiro, RJ.
 20. Modaresi J, Dianat O, Mozayeni MA. The efficacy comparison of ibuprofen, acetaminophen-codeine, and placebo premedication therapy on the depth of anesthesia during treatment of inflamed teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 102(3): 399-403.

21. Henry M, Reader A, Beck M. Effect of penicillin on postoperative endodontic pain and swelling in symptomatic necrotic teeth. *J Endod.* 2001 27(2): 117-123.
22. Samorodnitzki-Naveh GR, Geiger SB, Levin L. Patients' satisfaction with dental esthetics. *J Am Dent Assoc.* 2007 138(6):805-8.
23. Alomari Q, El Daraa E. A randomized clinical trial of in-office dental bleaching with or without light activation. *J Contemp Dent Pract.* 2010 Jan;11(1):E017-24.
24. Sobral MAP, Garone Netto N. In: Garone Netto N et al. *Dentística Restauradora – Restaurações Diretas.* São Paulo: Ed. Santos; 2009. P. 199-223.
25. Lodovici E, Sato CT, Francci CE, Reis A. Clareamento dental. In: Reis A, Loguercio AD. *Materiais Dentários Restauradores Diretos: dos fundamentos a aplicação clínica.* São Paulo: Ed. Santos; 2009. P. 385-423.
26. Carey CM. Tooth whitening: what we now know. *J Evid Based Dent Pract.* 2014 jun;14 Suppl:70-6.
27. Klusmier 1968 apud Kihn PW. Vital tooth whitening. *Dent Clin North Am.* 2007 51(2):319-31.
28. Haywood VB e Heymann HO. Nighthguard vital bleaching. *Quintessence Int.* 1989 20(3):173-6
29. Riehl H, Nunes E. As fontes de energia luminosa são necessárias na terapia de clareamento dental? In: eBook, Jubileu de Ouro. CIOSP, 2007. Cap 7, p 202-234.
30. Paraíso M C; Ishiy E; Mariz A L A; Guimarães R P; Silva C H V. Clinical evaluation of the effectiveness of different concentrations of carbamide peroxide used on vital bleaching teeth. *Odontologia. Clin. Cientif, Recife* 2008 jul/set;7(3):235-9.
31. Eimar H, Siciliano R, Abdallah MN, Nader SA, Amin WM, Martinez PP, Celemin A, Cerruti M, Tamimi F. Hydrogen Peroxide whitens teeth by oxidizing the organic structure. *J Dent.* 2012 Dec;40 Suppl 2:e 25-33.
32. Braun A, Jepsen S, Krause F. Spectrophotometric and visual evaluation of vital tooth bleaching employing different carbamide peroxide concentrations. *Dent Mater.* 2007 23 165–9.

33. Knosel M, Reus M, Rosenberger A, Attin T, Zlebolz D. Durability of bleaching results achieved with 15% carbamide peroxide and 38% hydrogen peroxide in vitro. *Eur J Esthet Dent*. 2011;6(3):342-56.
34. Tay LY, Kose C, Herrera DR, Reis A, Loguercio AD. Long-term efficacy of in-office and at-home bleaching: a 2-year double-blind randomized clinical trial. *Am J Dent*. 2012 Aug;25(4):199-204.
35. Mondelli RF, Azevedo JF, Francisconi AC, Almeida CM, Ishikiriama SK. Comparative clinical study of effectiveness of different dental bleaching methods – two year follow-up. *J Appl Oral Sci*. 2012 Jul-Aug;20(4):435-43.
36. Mokhlis GR, Matis BA, Cochran MA, Eckert GJ. A clinical evaluation of carbamide peroxide and hydrogen peroxide whitening agents during daytime use. *J Am Dent Assoc*. 2000 Sep;131(9):1269-77.
37. D'Arce MB, Lima DA, Aguiar FH, Bertoldo CE, Ambrosano GM, Lovadino JR. Effectiveness of dental bleaching in depth after using different bleaching agents. *J Clin Exp Dent*. 2013 Apr 1;5(2):e100-7.
38. Rezende M, Loguercio AD, Reis A, Kossatz S. Clinical effects of exposure to coffee during at-home vital bleaching. *Oper Dent*. 2013 Nov-Dec;38(6):E229-36.
39. Tay LY, Kose C, Loguercio AD, Reis A. Assessing the effect of a desensitizing agent used before in-office tooth bleaching. *J Am Dent Assoc*. 2009 140(10): 1245-1251.
40. Bernardon J K, Sartori N, Ballarin A, Perdigão J, Lopes GC, Baratieri LN. Clinical performance of vital bleaching techniques. *Oper Dent*. 2010 35(1): 3-10.
41. Dillenburg ALK, Conceição EN. In: Conceição EN. *Dentística: Saúde e Estética*. Porto Alegre: Ed. Artmed; 2007. p.234-63.
42. Kossatz S, Martins G, Loguercio AD, Reis A. Tooth sensitivity and bleaching effectiveness associated with use of a calcium-containing in-office bleaching gel. *J Am Dent Assoc*. 2012 143(12): e81-87.
43. Almeida LC, Riehl H, Santos PH, Sundfeld ML, Briso AL. Clinical evaluation of the effectiveness of different bleaching therapies in vital teeth. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012 Jun;32(3):303-9.
44. Dominguez JA, Bittencourt B, Michel M, Sabino N, Gomes JC, Gomes

- OMM. Ultrastructural Evaluation of Enamel After Dental Bleaching Associated With Fluoride. *Microsc Res Tech*. 2012, 75: 1093-98.
45. Abouassi T, Wolkewitz M, Hahn P. Effect of carbamide peroxide and hydrogen peroxide on enamel surface: an in vitro study. *Clin Oral Investig*. 2011 Oct; 15(5):673-80.
 46. Tanaka R, Shibata Y, manabe A, Miyazaki T. Micro-structural integrity of dental enamel subjected to two tooth whitening regimes. *Arch Oral Biol*. 2010 Apr;55(4):300-8.
 47. Cândido AP, Araújo JTL, Silva CHV, Souza FB, Guimarães RP. Avaliação da permeabilidade do esmalte exposto a diferentes concentrações de peróxido de hidrogênio e peróxido de carbamida. *Odontol Clin.-Científ*. 2005 Set-Dez; 4(3):207-11.
 48. Kugel G, Ferreira S, Sharma S, Barker ML, Gerlach RW. Clinical trial assessing ligh enhancement of in-office tooth whitneing. *J Esthet Restor Dent*. 2009 21(5):336-47.
 49. Kossatz S, Dalanhol AP, Cunha T, Loguercio A, reis A. Effect of ligh activation on tooth sensitivity after in-office bleaching. *Oper Dent*. 2011 May-Jun;36(3):251-7.
 50. Markowitz K. Pretty painful: why does tooth bleaching hurt? *Med Hypotheses*. 2010 May;74(5):835-40.
 51. Dahl JE, Pallesen U. Tooth bleaching - a critical review of the biological aspects. *Cri Rev Oral Biol Med*. 2003 14(4):292-304.
 52. Goldberg M, Grootveld M, Lynch E. Undersirable and adverse effects of tooth-whitening products: a review. *Clin Oral Investig*. 2010 Feb;14(1):1-10.
 53. Brannstrom M. The hydrodynamic theory of dentinal pain: sensation in preparations, caries and de dentinal crack syndrome. *J Endod*. 1986 oct;12(10):453-7.
 54. Jyväskylä E, Kniffki KD. Cold stimulation of teeth: a comparison between the responses of cat intradental A delta and C fibres and human sensation. *J Physiol* 1987 391:193–207.
 55. Croll TP. Bleaching sensitivity. *J Am Dent Assoc* 2003 134(9):1172.

56. Kim S. Neurovascular interactions in the dental pulp in health and inflammation. *J Endod.* 1990 Feb;16(2):48-53.
57. Teixeira MJ. Mecanismos de ocorrência de dor. *Rev Med (São Paulo).* 2004 Jul.-dez.;83(3-4):69-113.
58. Rodd H, Boissonnade F. Substance P expression in human tooth pulp in relation to caries and pain experience. *Eur J Oral Sci.* 2000 108:467-474.
59. Sacerdote P, Levrini L. Peripheral mechanisms of dental pain: the role of substance P. *Mediators inflamm.* 2012:951920.
60. Cardoso PC, Reis A, Loguercio AD, Vieira LC, Baratieri LN. Clinical effectiveness and tooth sensitivity associated with different bleaching times for a 10 percent carbamide peroxide gel. *J Am Dent Assoc.* 2010 Oct;141(10):1213-20.
61. Hewlett ER. Etiology and management of whitening-induced tooth hypersensitivity. *J Calif Dent Assoc.* 2007 Jul;35(7):499-506.
62. Kinh PW, Barnes DM, Romberg E, Peterson K. A clinical evaluation of 10 percent vs. 15 percent peroxide tooth-whitening agents. *J Am Dent Assoc.* 2000 Oct;131(10):1478-84.
63. Kim S. Hypersensitive teeth: desensitization of pulpal sensory nerves. *J Endod.* 1986 Oct;12(10):482-5.
64. Markowitz K, Bilotto G, Kim S. Decreasing intradental nerve activity in the cat with potassium and divalent cations. *Arch Oral Biol.* 1991 36:1-7.
65. Pashley DH, Tay FR, Haywood VB, Collins MA, Drisko CL. Dentin hypersensitivity: consensus-based recommendations for the diagnosis and management of dentin hypersensitivity. *Inside Dent.* 2008 4(special issue):1-35.
66. Matis BA, Cochran MA, Eckert GJ, Matis JI. In vivo study of two carbamide peroxide gels with different desensitizing agents. *Oper Dent.* 2007 32(6):549-55.
67. Browning WD, Chan CD, Myers ML, Brackett LL, Brackett MG, Pashley DH. Comparison of Traditional and Low Sensitivity Whiteners. *Oper Dent.* 2008 33(4):379-85.

68. Gallo JR, Burgess JO, Ripps AH, Bell MJ, Mercante DE, Davidson JM. Evaluation of 30% carbamide peroxide at-home bleaching gels with and without potassium nitrate-A pilot study. *Quint Int.* 2009 Apr;40(4):e1-6.
69. Cavalli V, Rodrigues LK, Paes-Leme AF, Brancalion ML, Arruda MA, Berger SB, Giannini M. Effects of bleaching agents containing fluoride and calcium on human enamel. *Quintessence int.* 2010 Sep;41(8):e157-65.
70. Greaves MW. Anti-inflammatory action of corticosteroids. *Postgrad Med J.* 1976 Oct;52:631-33.
71. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008 11(2 Suppl): S133-153.
72. Trivedi M, Shaikh S, Gwinnutt C. Farmacologia dos opioides. Tutorial de anestesia da semana. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. 2013 1-5.
73. Laskin DM. Application of current pain management concepts to the prevention and management of postoperative pain. *J Am Dent Assoc* 2013 144(3):284-286.
74. Yagela JA, Neidle EA, Dowd FJ. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 2000, Ed Guanabara Koogan S.A, 4° ed., Rio de Janeiro, RJ.
75. Gatoulis SC, Voelker M, Fisher M. Assessment of the Efficacy and Safety Profiles of Aspirin and Acetaminophen With Codeine: Results From 2 Randomized, Controlled Trials in Individuals With Tension-Type Headache and Postoperative Dental Pain. *Clin Therap.* 2012 34(1):138-48.
76. Daniels S, Bandy D, Christensen S, Boice J, Losada M, Peloso P. Evaluation of the Dose Range of Etoricoxib in an Acute Pain Setting Using the Postoperative Dental Pain Model. *Clin J Pain.* 2011 27:1–8
77. Brown J, Daniels S, Bandy D, Meta A, Boice J, Losada M, Peloso P. Evaluation of Multiday Analgesia With Etoricoxib in a Double-blind, Randomized Controlled Trial Using the Postoperative Third-molar Extraction Dental Pain Model. *Clin J Pain* 2013 29:492–498.
78. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral codeine, as a single agent, for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 4:CD008099.
79. Da Costa FA, Santos T, Moraes H, Laureano J, Silva E, Vasconcelos J.

- Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *J Cranio-Maxillo-Fac Surg.* 2012 40:e346ee349.
80. Schulz KF, Altman DG, Moher D & CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2011 9(8): 672-677.
 81. Vuilleumier PH, Stamer UM, Landau R. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmgenomics Pers Med.* 2012 5: 73-87.
 82. Meireles SS, Heckmann SS, Leida FL, dos Santos Ida S, Della Bona A, Demarco FF. Efficacy and safety of 10% and 16% carbamide peroxide tooth-whitening gels: a randomized clinical trial. *Oper Dent* 2008 33(6): 606-612.
 83. Mehta D, Venkata S, Naganath M, LingaReddy U, Ishihata H, Finger WJ. Clinical trial of tooth desensitization prior to in-office bleaching. *Eur J Oral Sci* 2013 121(5): 477-481.
 84. Paravina RD. New shade guide for tooth whitening monitoring: visual assessment. *J Prosthet Dent.* 2008 99(3): 178-184.
 85. de Geus J L, Rezende M, Margraf LS, Bortoluzzi MC, Fernandez E, Loguercio AD, Reis A, Kossatz S. Evaluation of genotoxicity and efficacy of at-home bleaching in smokers: a single-blind controlled clinical trial. *Oper Dent.* 2015 40(2): E47-55.
 86. Commission Internationale de l'Eclairage. Recommendations on Uniform Color Spaces, Color Difference Equations, Psychometric Color Terms. 1978. Supplement 2 to CIE publication 15 (E2-31.1)1971 (TC-1.3)1978. Paris, France: Bureau Central de la CIE.
 87. de Geus JL, Wambier LM, Kossatz S, Loguercio AD Reis A. At-home vs In-office Bleaching: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oper Dent.* 2016 41(4): 341-356.
 88. Papathanasiou A, Kastali S, Perry RD, Kugel G. Clinical evaluation of a 35% hydrogen peroxide in-office whitening system. *Compend Contin Educ Dent.* 2002 23(4): 335-338, 340, 343-334 passim; quiz 348.

89. Onwudiwe UV, Umesi DC, Orenuga OO, Shaba OP. Clinical evaluation of 16% and 35% carbamide peroxide as in-office vital tooth whitening agents. *Nig Q J Hosp Med*. 2013 23(2): 80-84.
90. Luque-Martinez I, Reis A, Schroeder M, Munoz MA, Loguercio AD, Masterson D, Maia LC. Comparison of efficacy of tray-delivered carbamide and hydrogen peroxide for at-home bleaching: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2016 20(7): 1419-1433.
91. Paravina RD, Johnston WM, Powers JM. New shade guide for evaluation of tooth whitening--colorimetric study. *J Esthet Restor Dent*. 2007 19(5): 276-283; discussion 283.
92. Da Costa J, Lubisich E, Ferracane J, Hilton T. Comparison of efficacy of an in-office whitening system used with and without a whitening priming agent. *J Esthet Restor Dent* 2011 23(2): 97-104.
93. Ontiveros, JC, Eldiwan MS, Paravina RD. Clinical effectiveness and sensitivity with overnight use of 22% carbamide peroxide gel. *J Dent* 2012 40 Suppl 2: e17-24.
94. Ontiveros JC, Paravina RD. Color change of vital teeth exposed to bleaching performed with and without supplementary light. *J Dent*. 2009 37(11): 840-847.
95. de Geus JL, de Lara MB, Hanzen TA, Fernandez E, Loguercio AD, Kossatz S, Reis A. One-year follow-up of at-home bleaching in smokers before and after dental prophylaxis. *J Dent*. 2015 43(11): 1346-1351.
96. Correa AC, Santana TR, Nahsan FP, Loguercio AD, Faria ESAL. The Impact of a Customized Tray on In-Office Bleaching Tooth Sensitivity: A Randomized Clinical Trial. *Oper Dent*. 2016 41(1): 15-22.
97. Cooper JS, Bokmeyer TJ, Bowles WH. Penetration of the pulp chamber by carbamide peroxide bleaching agents. *J Endod*. 1992 18(7): 315-317.
98. Lepinski AM, Hargreaves KM, Goodis HE, Bowles WR. Bradykinin levels in dental pulp by microdialysis. *J Endod*. 2000 26(12): 744-747.
99. Caviedes-Bucheli J, Ariza-Garcia G, Restrepo-Mendez S, Rios-Osorio N, Lombana N, Munoz HR. "The effect of tooth bleaching on substance P expression in human dental pulp. *J Endod*. 2008 34(12): 1462-1465.
100. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012 6(1):11-16.

APÊNDICE A
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A pesquisa “Prevenção da sensibilidade dental com a utilização de analgésicos durante o tratamento clareador”, tem como objetivo verificar a capacidade dos medicamentos analgésicos (opióides), na prevenção da sensibilidade dental causada pelo clareamento de consultório. A resposta da pesquisa pode trazer benefício clínico, pois se espera que a administração dos medicamentos reduza ou previna a sensibilidade gerada durante o clareamento dental, decorrente da realização da técnica em consultório.

Esta pesquisa clínica será realizada nas clínicas odontológicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pelas alunas de doutorado Fabiana Fernandes Madalozzo Coppla e Márcia Fernanda de Rezende Siqueira e pelas professoras Alessandra Reis e Stella Kossatz Pereira. Para a execução da pesquisa serão necessários 120 voluntários que atendam aos critérios de seleção e concordem em participar de livre e espontânea vontade.

O clareamento dental será realizado nas clínicas odontológicas da UEPG, onde o cirurgião-dentista aplicará o produto clareador sobre os dentes do voluntário. Será utilizado um gel clareador contendo peróxido de hidrogênio 35% (HP Maxx, FGM, Joinville, Santa Catarina, Brasil). Para proteger a gengiva, será utilizada uma resina (Top Dam, FGM) que funciona como uma barreira garantindo que apenas os dentes entrem em contato com o gel clareador, evitando possíveis queimaduras do gel na gengiva. Todo este procedimento leva aproximadamente 1 hora, e serão realizadas 2 sessões com intervalo de 1 semana entre elas. Durante o período do clareamento, os pacientes receberão doses de medicamentos (placebo e/ou analgésico opióide). O analgésico opióide utilizado será Tylex®30mg (Janssen- Cilag Farmaceutca LTDA. São Jose dos Campos-SP). Estes medicamentos serão fornecidos pelos pesquisadores sem nenhum custo. Durante todo o período da pesquisa os voluntários serão acompanhados pelos pesquisadores para a verificação de qualquer efeito adverso, os quais serão tratados e acompanhados.

Alguns pacientes durante o clareamento apresentam sensibilidade dos dentes, que é ocasionada pela ação do produto. Se o voluntário da pesquisa apresentar sensibilidade muito forte, será aplicado um gel dessensibilizante e, se necessário, o paciente será medicado com analgésicos e/ou anti-inflamatórios. A utilização de qualquer agente químico utilizado para o clareamento dental pode ocasionar efeitos adversos como sensibilidade, ardência, descamação e ulceração das mucosas bucais, dependendo da sensibilidade individual. Após o relato de qualquer efeito adverso (exceto sensibilidade), o tratamento com o clareador será imediatamente suspenso, com a retirada do sujeito da pesquisa. O uso de analgésicos opióides também pode causar efeitos adversos. Por isso foram excluídos da pesquisa pacientes que apresentam problemas de saúde como: diabetes, pressão alta, doenças no estômago (gastrite/úlcera), doenças nos rins e fígado, grávidas e ou que estejam amamentando. Os pacientes podem reclamar de algumas reações adversas com o uso do medicamento analgésico opióide como náuseas ou vômitos, tontura, secura da boca, dor de cabeça e sonolência. Reações adversas pouco frequentes podem ocorrer relacionadas à função cardiovascular: palpitação, sudorese, taquicardia, hipotensão postural, fadiga e sensação de colapso cardiovascular. Essas reações adversas podem ocorrer particularmente quando o paciente realiza esforços excessivos. Caso o

paciente apresente alguma reação, o uso do medicamento será suspenso imediatamente e o paciente receberá assistência médica. O voluntário será removido da pesquisa, porém seu tratamento clareador será concluído. Para o tratamento de efeitos adversos os custos estão previstos no orçamento do projeto.

Quanto aos benefícios, os indivíduos da pesquisa terão seus dentes clareados, e receberão gratuitamente o clareamento dental. Os indivíduos terão a garantia de que receberão esclarecimento a qualquer dúvida, acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa. Os pesquisadores responsáveis assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando dele. Os voluntários têm a liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou de retirar seu consentimento a qualquer momento, sem sofrer qualquer tipo de prejuízo ou represálias de qualquer natureza. Os pesquisadores se comprometem a resguardar todas as informações individuais, tratando-as com impessoalidade e não revelando a identidade do sujeito que as originou. Eu,

_____, certifico que tendo lido as informações acima e suficientemente esclarecido de todos os itens, pelos pesquisadores clínicos responsáveis: Fabiana Fernandes Madalozzo Coppla, Márcia Fernanda de Rezende Siqueira, Alessandra Reis e Stella Kossatz Pereira. Estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Assim, eu concordo em participar como voluntário do trabalho de pesquisa, exposto acima. Certifico também ter recebido uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ponta Grossa, _____ de _____ de 2012. Nome:

Assinatura: _____

Pesquisador responsável: _____

1a via da instituição, 2a via do sujeito da pesquisa Para entrar em contato com os pesquisadores: Fabiana Fernandes Madalozzo Coppla (42) 3220-3741 Márcia Fernanda de Rezende Siqueira (42) 3220-3741 Stella Kossatz Pereira (42) 3220-3741

Alessandra Reis (42) 3220-3741 ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, entre em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa da UEPG. Endereço – Av. Carlos Cavalcanti, n.4748, Bloco M, Sala 100, CEP- 84030-900 – Ponta Grossa – PR. Fone: (42) 3220-3108. e-mail: coep@uepg.br

ANEXO A

APROVAÇÃO DO PROJETO PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA COEP UEPG

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Uso de analgésicos na prevenção da sensibilidade advinda do clareamento dental.

Pesquisador: Stella Kossatz Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39186614.4.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 890.207

Data da Relatoria: 27/11/2014

Apresentação do Projeto:

Será um estudo clínico randomizado paralelo triplo cego, no qual o paciente, o operador e o avaliador, não saberão o grupo para o qual será designado. Para tanto, outro pesquisador, fará a aleatorização dos pacientes, bem como a orientação e entrega da medicação. Os pacientes serão distribuídos aleatoriamente em 2 grupos (n=60), divididos da seguinte maneira: GP – grupo controle: receberá 8 doses de um placebo, sendo 1 dose

ministrada 1h previamente ao clareamento em consultório e o outros 7 placebos serão administrados a cada 6 h; GT – grupo Tylex : receberá 8 doses do analgésico Tylex® 30 mg (Janssen- Cilag Farmaceutica LTDA. São Jose dos Campos-SP) sendo 1 dose do analgésico Tylex® 30mg, 1h previamente ao clareamento em consultório e as outras 7 doses a cada 6h. A medicação será realizada da mesma maneira para a 2ª sessão de clareamento em consultório.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a efetividade do analgésico opioide Tylex® 30mg, na redução da intensidade da SD decorrente da realização da técnica de clareamento dental em consultório através das escalas NRS (0-4) e VAS (0-10).

Objetivo Secundário:

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

Avaliar a efetividade do clareamento dental em consultório através das escalas Vita Classical, Vita Bleachedguide e espectrofotometro VitaEasysshade

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O contato direto do agente clareador com o tecido gengival pode ocasionar ardência, descamação e ulceração. Áreas com eventuais ulcerações serão tratadas pelos pesquisadores responsáveis sintomaticamente com pomada anestésica de lidocaína (xylocaína pomada 5%) e Omcilon-A Orabase. Os voluntários que apresentarem sensibilidade serão tratados com dessensibilizante (Dessensibilize KF 2% / FGM) e se necessário será prescrito analgésico e /ou anti-inflamatórios como por exemplo, Spidufen®, Paracetamol, Nimesulida. Os medicamentos utilizados (Tylex® 30mg) podem gerar efeitos adversos, porém são raros quando ministrados em poucas doses(Modaresi et al. 2006; Gatoulis et al. 2012; Espinoza et al. 2012), como no presente estudo. Se algum paciente relatar algum desconforto, a medicação será suspensa e seu tratamento finalizado. O paciente receberá atendimento e tratamento médico, se necessário.

Benefícios:

A técnica de clareamento dental em consultório e os produtos que serão empregados neste estudo são utilizados rotineiramente na prática odontológica de maneira segura. Os indivíduos da pesquisa receberão gratuitamente todo o clareamento, os medicamentos utilizados, bem como o agente para o tratamento de uma eventual sensibilidade dental. O monitoramento dos voluntários durante todo o período de experimentação clínica será realizado pelos pesquisadores responsáveis. O efeito esperado da utilização dos medicamentos beneficiará a todos os pacientes que desejam ter seus dentes clareados. A resposta da pesquisa pode ainda trazer benefício clínico, pois se espera que a administração prévia do analgésico reduza ou previna a sensibilidade pós-operatória decorrente da realização da técnica de clareamento dental em consultório.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão selecionados 120 voluntários que procurarem atendimento nas clínicas odontológicas da UEPG e que se enquadrem nos critérios de inclusão e exclusão do estudo com o analgésico opioide Tylex® 30mg, será efetivo, na redução da intensidade da SD decorrente da realização da técnica de clareamento dental em consultório.

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coop@uepg.br

Continuação do Parecer: 890.207

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação em anexo.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Espera-se a redução da intensidade da Sensibilidade dental decorrente da realização da técnica de clareamento dental em consultório.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PONTA GROSSA, 28 de Novembro de 2014

Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenador)

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coop@uepg.br