

ESTUDO COMPARATIVO SOBRE A EFICÁCIA DE DUAS DROGAS DE AÇÃO ANALGÉSICA (IBUPROFENO E IBUPROFENO-ARGININA) APÓS EXTRAÇÃO DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES INCLUSOS

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY OF TWO DRUGS WITH ANALGESIC PROPERTIES (IBUPROFEN AND IBUPROFEN-ARGININE) AFTER LOWER THIRD MOLAR SURGERY

Valfrido Antonio Pereira Filho*
 Alexandre Elias Trivellato*
 Alessandro Costa da Silva **
 Márcio de Moraes***
 Roger William Fernandes
 Moreira***
 Gláucia Maria Bovi Ambrosane****

* Aluno de doutorado do curso de Clínica Odontológica. Área de Concentração em Cirurgia Bucomaxilofacial da FOP/UNICAMP – SP.

** Aluno de mestrado do curso de Clínica Odontológica. Área de Concentração em Cirurgia Bucomaxilofacial da FOP/UNICAMP – SP.

*** Professor da Área de Cirurgia Bucomaxilofacial da FOP/UNICAMP – SP.

**** Professora de Bioestatística da FOP/UNICAMP – SP.

RESUMO

Neste trabalho, os autores compararam, clinicamente a eficácia de duas substâncias de ação analgésica: o ibuprofeno (Motrim®) e o ibuprofeno-arginina (Spidufen®) no controle da dor após a exodontia. Foram selecionados 10 pacientes adultos da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, que necessitavam de extrações de terceiros molares inferiores em posições similares. As drogas foram administradas na primeira e na segunda cirurgia aleatoriamente. A dor foi avaliada através de uma escala analógica visual, por 72 horas pós-operatórias. Os efeitos adversos foram anotados pelos pacientes. Concluiu-se pela análise dos resultados, que a administração de 600mg de ibuprofeno e 400mg de ibuprofeno-arginina não trouxeram diferenças quanto à dor pós-operatória. Contudo um paciente que fez uso da associação ibuprofeno-arginina apresentou reações adversas.

UNITERMOS

Dor, terceiros molares, ibuprofeno.

SUMMARY

The authors compared clinically, in this article, the efficacy of two substances with analgesic action: the ibuprofen (Motrim®) and the ibuprofen-arginine (Spidufen®) in the pain relief after dental extractions. Ten patients were selected to third-lower-molar extractions in similar position at Dental

School of Piracicaba-UNICAMP. The drugs were administered at the first and the second surgery randomly. The pain rate was evaluated by a visual analogical scale, for 72 hours after the surgery. The adverse effects were noted by the patients. It was concluded by the results of this analysis that the administration of 600mg of ibuprofen and 400mg of ibuprofen-arginine, did not bring any difference related to post-operation pain. Therefore one patient that took a compound of ibuprofen-arginine showed adverse reactions.

UNITERMS

Pain, third molars, ibuprofen.

INTRODUÇÃO

A inflamação constitui uma resposta de defesa do organismo contra diferentes tipos de agressões físicas, químicas ou biológicas. O processo inflamatório é útil e necessário para o organismo. Portanto, o objetivo de se controlar o fenômeno inflamatório é diminuir ou evitar a dor, evitar o edema de grande extensão, facilitar o reparo tecidual permitindo uma melhor nutrição sanguínea aos tecidos e permitir que o paciente retorne rapidamente a sua vida familiar, profissional e social. VANE & FERREIRA²⁴ (1979) conceituaram a resposta inflamatória como sendo protetora em grande parte. Entretanto, segundo os autores, de acordo com a intensidade do processo inflamatório, alguns mecanismos considerados protetores podem trans-

formar-se em fenômenos destrutivos, aumentando ainda mais a lesão tecidual, como por exemplo a fagocitose e a liberação demasiada de enzimas proteolíticas e radicais livres oxigenados pelos neutrófilos.

Sabe-se que a cirurgia para extração do terceiro molar incluso causa um processo inflamatório mais severo que a extração do dente normalmente erupcionado. Assim, frequentemente, a dor pós-operatória surge com intensidade de moderada a severa (LYSELL & ANZÈN¹⁹, 1992), o que faz com que mais de 90% dos pacientes necessitem de analgesia pós-operatória (DIONNE & COOPER¹⁰, 1978; SEYMOUR et al.²¹, 1983). Além da dor, o edema e a limitação da abertura bucal relacionados ao processo inflamatório são condições comumente observadas (VAN GOOL et al.²³, 1977). Enquanto a dor pós-operatória atinge um maior índice durante as primeiras doze horas, o edema e o trismo podem desenvolver-se de 3 a 5 dias após a cirurgia (VAN GOOL et al.²³, 1977).

O modelo de análise de dor pós-operatória (através da exodontia de terceiros molares inclusos), como descrito por COOPER & BEAVER⁴ (1976), é reconhecido como eficaz para a avaliação dos agentes analgésicos e para detectar diferenças entre os agentes terapêuticos utilizados (COOPER⁶, 1983; COOPER et al.⁹, 1989). Na literatura, o controle da dor após exodontia de terceiros molares foi revista por SEYMOUR & WALTON²² em 1984, que concluíram após utilizarem 100mg de aspirina, 400mg de ibuprofeno, 500mg de diflunisal e 100mg de zomepiraque, que estes agentes são adequados para analgesia neste tipo de cirurgia. Todas estas substâncias são inibidoras da síntese de prostaglandinas, e no grupo de pacientes em que o uso destas drogas foram contra-indicadas, o uso do paracetamol combinado à codeína foi efetivo no controle da dor. No entanto, devemos evitar as associações medicamentosas sempre que possível, pois esta

prática pode provocar mais efeitos adversos que benéficos (WALTON & ROOD²⁵, 1990).

O ibuprofeno é um derivado do ácido propiônico com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas (SEYMOUR & WALTON²², 1984). Por mais de 10 anos tem sido usado no tratamento de reumatismos devido a sua ação antiinflamatória não esteróide e periférica (DWYER & JONES¹¹, 1982). A sua ação analgésica, tem sido verificada no controle da dor em traumas de tecidos moles, dismenorréia (CARSON & BOLOGNESE³, 1978) e no pós-operatório das cirurgias bucais (COOPER et al.⁵, 1977). Estudos realizados que avaliam o início da sensibilidade dolorosa após a extração dental, sugerem que o mesmo pode ser postergado com a administração de ibuprofeno no pré-operatório (DIONNE & COOPER¹⁰, 1978).

O ibuprofeno apresenta um mecanismo de ação semelhante ao dos fármacos capazes de inibir a síntese periférica de prostaglandina. Atua inibindo a atividade da enzima ciclooxigenase, impedindo a transformação do ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos, e portanto, a sua transformação em prostaglandina. Estudos recentes tem demonstrado a existência de dois tipos de ciclooxigenases, a ciclooxigenase 1 (COX1) e a ciclooxigenase 2 (COX2). A COX1 é encontrada ligada a membrana das células endoteliais da mucosa gástrica e das alças renais, e à superfície das plaquetas. O seu bloqueio pode levar à distúrbios da coagulação, vasoconstricção periférica renal podendo ocasionar hipertensão arterial e insuficiência renal, e a perda do equilíbrio entre a produção e o bloqueio das secreções de ácidos pelo estômago. Já a COX2 é encontrada nos macrófagos, fibroblastos, células endoteliais da musculatura lisa vascular e em outras células do processo inflamatório. Portanto os compostos que atuam com uma maior seletividade pela COX2 que a COX1 apresentam menores efeitos colaterais, o que corresponde ao mecanismo de ação se-

letiva do ibuprofeno.

O ibuprofeno-arginina é um fármaco que apresenta efeitos analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios, sendo um composto que associa as qualidades do ibuprofeno de inibir a ciclooxigenase com um aminoácido essencial que é a arginina. A adição do aminoácido arginina altera as propriedades farmacocinética do ibuprofeno, pela promoção de uma rápida absorção através da mucosa gástrica e entérica, atingindo assim um máximo índice plasmático em aproximadamente 15 minutos após a administração por via oral. Sendo portanto, possível observar uma melhora dos resultados devido a uma maior absorção. Além da absorção mais rápida, o ibu dade sanguínea do ibuprofeno.

Desta maneira parece-nos plausível a comparação entre o ibuprofeno e o ibuprofeno associado à arginina no controle da dor pós-operatória após a exodontia de terceiros molares inclusos.

Material e Método

Fizeram parte do experimento 10 pacientes com idade variando entre 15 e 21 anos, com uma proporção entre homens e mulheres de 3:2, respectivamente. Os mesmos apresentavam-se assintomáticos com indicações precisas para exodontia dos terceiros molares inferiores inclusos bilaterais, em posições semelhantes. Os pacientes que estiveram de acordo com a pesquisa, após devidamente informados e esclarecidos quanto aos objetivos e riscos da mesma, assinaram (o mesmo ou o responsável) um documento de informação e consentimento para que pudessem ser incluídos na pesquisa.

Por meio da anamnese os pacientes que possuíam história médica negativa, ou que estivessem fazendo uso de qualquer medicação sistêmica, seriam excluídos da pesquisa. A quantidade total de unidades posológicas (12 comprimidos no Grupo 1 ou 9 embalagens no Grupo 2, descritas a seguir) administrada em 72 horas foi fornecida

pela secretária uma hora antes da cirurgia, bem como o intervalo entre elas. Essas medicações eram embaladas e codificadas, sendo que nem o cirurgião ou o paciente tinham conhecimento de qual estava sendo utilizada, mantendo a condição duplo cego e cruzado do experimento.

Foi administrado aleatoriamente, uma das seguintes medicações:

Grupo 1- IBUPROFENO 600mg (MOTRIN®-Upjohn – Apresentação em cápsulas – 1 cápsula de 6/6 horas).

Grupo 2- IBUPROFENO-ARGININA 400mg (SPIDUFEN®-Zambon - Apresentação em embalagens contendo pó – 1 embalagem de 8/8 horas).

Todos os pacientes fizeram uso das duas medicações, entretanto em épocas diferentes, ou seja, quando da extração do lado direito procedia-se a utilização de uma medicação, enquanto que para o lado esquerdo essa medicação era trocada. O início da administração da medicação era sempre 1 hora antes do procedimento cirúrgico, com o ibuprofeno 600 mg ou o ibuprofeno-arginina 400 mg.

Antes de iniciada a cirurgia propriamente dita, os pacientes foram submetidos a anti-sepsia intra-bucal com digluconato de clorexidina a 0,2% (Farmácia de Manipulação Proderma), anti-sepsia extra-bucal com polivinilpirrolidona-iodo (Povidine Aquoso-Ceras Johnson). Em seguida, foi colocado sobre o paciente, para cobrir as áreas de contato com o profissional, um campo

fenestrado previamente autoclavado, ficando apenas a região peribucal e nasal exposta para a realização da cirurgia, mantendo desta forma uma cadeia asséptica adequada.

A técnica anestésica de escolha foi o bloqueio dos nervos alveolar inferior e bucal, usando dois tubetes de 1,8 mL de cloridrato de lidocaína a 2% com adreanalina 1:100.000 (Alphacaine-DFL).

Em seguida, com uma lâmina 15 foi realizada a incisão de AVELLANAL¹ (1946) para a adequada exposição do campo operatório. Para ostectomia e odontoseção foi utilizada uma broca esférica número 702 (SS White) para caneta de alta rotação, sob irrigação abundante com soro fisiológico (Cloreto de Sódio a 0,9%-Glicolabor).

Após a extração do terceiro molar inferior foi feita a limpeza, regularização óssea da loja cirúrgica, irrigação com soro fisiológico (Cloreto de Sódio a 0,9%-Glicolabor) e a sutura com pontos simples com fio de seda 4-0 (Ethicon-Johnson & Johnson).

Os pacientes foram orientados para os devidos cuidados pós-cirúrgicos como por exemplo: medidas hemostáticas locais, permanência em repouso por 24 horas, condutas alimentares adequadas (alimentos líquidos e frios no dia da cirurgia e alimentos líquidos e/ou pastosos na primeira semana) e a higienização intra-bucal através de bochechos com anti-séptico de cloreto de cetilpiridínio (Cepacol, MERREL-LEPETIT) até a remoção de sutura.

O intervalo mínimo de tempo entre as cirurgias no mesmo indivíduo foi determinado previamente em 14 dias.

Imediatamente antes das administrações dos medicamentos, a quantidade de dor pós-operatória foi anotada através de

uma escala analógica visual (KEESLING & KEAT¹⁶, 1958; HUSKISSON¹⁴, 1983). Essa escala consisti de uma reta de 100 mm de comprimento que permiti quantificar a dor pós-operatória. As anotações foram realizadas pelo paciente por um período de 24, 48 e 72 horas, e a sua diferenciação foi feita sob a forma de legenda. Os efeitos adversos ou quaisquer complicações foram anotadas em anexo no formulário do paciente.

RESULTADOS

Os dados obtidos para a avaliação da dor, através da escala analógica visual, foram submetidos a análise estatística. Para isso utilizou-se o teste F, para verificar a homogeneidade das variâncias. Quando as variâncias eram homogêneas utilizou-se o teste F para variâncias homogêneas e quando estas não eram, utilizou-se o teste T para variâncias não homogêneas.

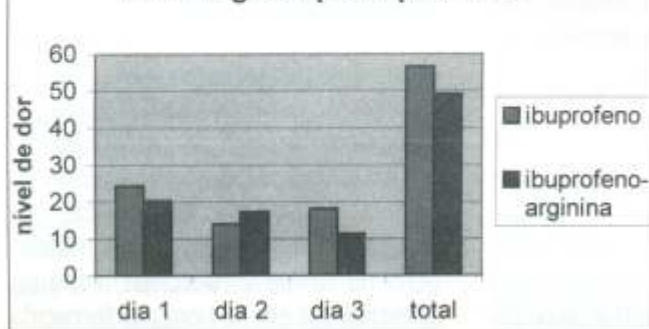
A média dos resultados da comparação da analgesia pós-operatória, que foram anotados pelos próprios pacientes na escala analógica visual no dia da cirurgia e nos dois dias pós-operatórios seguintes, estão apresentados no Gráfico 1 com valores expressos em milímetros.

Os resultados do teste estatístico, bem como os níveis de probabilidade associados a este, estão apresentados na Tabela 1, mostrando que não houve diferença significativa, tanto no dia da cirurgia como nos dois dias pós-operatório seguintes, após a utilização de cada uma das drogas.

DISCUSSÃO

A cirurgia de terceiro molar incluso é muito utilizada como modelo clínico para estudos de análise da eficácia de analgésicos e controle de dor pós-operatória de cirurgia bucal (LYSELL & ANZÉN¹⁹, 1992). Este modelo tem características ideais: uma população homogênea; utilização de adultos jovens com boa saúde geral; procedimentos eletivos; cirurgias localizadas, com técnica precisa e invariá-

Gráfico 1: Comparação entre ibuprofeno e ibuprofeno-arginina na analgesia pós-operatória



vel realizada em 30 minutos; início da dor entre 1 e 3 horas após a cirurgia; 95% dos pacientes necessitam de um ou mais analgésicos, e dor contínua por várias horas (COOPER & BEAVER⁴, 1976). Há evidências que a dor após cirurgia bucal atinge seu nível máximo entre 4 a 6 horas (SEYMOUR et al.²¹, 1983). Contudo, a necessidade de placebo em pesquisa de eficácia analgésica foi enfatizada por KEESLING & KEAT¹⁶ (1958). EPSTEIN¹² (1984) acredita que o placebo possa atuar através de efeitos farmacológicos no sistema de endorfinas e catecolaminas auxiliando no controle da dor. Também o efeito psicológico sobre a expectativa de dor do paciente, podendo sugerir e relaxar, parece ser importante. Ainda relata que o placebo tem um efeito mais significativo em condições de dor crônica, depressão e ansiedade. Nesta pesquisa não foi utilizado o placebo, as duas preparações (600mg de ibuprofeno e 400mg de ibuprofeno-arginina) são bem conhecidas e utilizadas frequentemente, além disso, não é ético o uso de placebo para pacientes que conhecidamente necessitam de analgesia eficaz. (HABIB et al.¹³, 1990).

A escala analógica visual (VAS) tem sido usada em estudos para avaliar a eficácia de analgésicos após cirurgia bucal (DAHL et al.⁹, 1985; HABIB et al.¹³, 1990; LYSELL & ANZÉN¹⁹, 1992). Diferentes comprimentos de escala tem sido sugerido para VAS em estudos de dor, mas nós seguimos a recomendação de HUSKISSON¹⁴ (1983). A escala do método tra-

dicional, criada por KEELE¹⁵ em 1948, para avaliação da dor ou alívio da dor é simples e descritiva. A dor é definida como severa, moderada, suave ou ausente; o alívio da dor pode ser igualmente definido como nenhum, leve (desprezível), moderado ou verdadeiro. Este tipo de escala é simples, porém fidedigna. Pacientes com dor suave devem estar livres da dor para mostrar uma diferença e seria interessante medir mudanças mais sutis. Prefere-se a escala visual devido à sua sensibilidade adicional (HUSKISSON¹⁴, 1983).

A distribuição da idade e sexo dos pacientes em nosso estudo foi apropriado para a avaliação da dor pós-operatória. A média de idade foi 18 anos, e assim como em outros estudos, apenas realizou-se a exodontia dos terceiros molares inferiores (LYSELL & ANZÉN¹⁹, 1992). Ao contrário do que acredita-se ser mais justo e realista com vários cirurgiões experientes operando os pacientes (LYSELL & ANZÉN¹⁹, 1992), em nosso trabalho apenas um cirurgião ficou responsável pela fase experimental do trabalho.

BOREA et al.² (1993) avaliaram a dor pós-operatória em pacientes submetidos a cirurgia de terceiros molares após a administração do ibuprofeno-arginina, naproxeno sódico e placebo quinze minutos antes da cirurgia. A escala analógica visual foi utilizada para a mensuração da dor até trezentos minutos após a ingestão dos medicamentos. Concluiu-se que tanto 400mg de ibuprofeno-arginina

quanto 550mg de naproxeno sódico foram eficazes no combate a dor em relação ao placebo. Entretanto o valor médio da intensidade da dor foi menor para o ibuprofeno-arginina do que para o naproxeno sódico. LAKDJA et al.¹⁸ (1997) compararam a utilização de 400 mg de ibuprofeno-arginina com um placebo no controle da dor após mastectomia, observando bons resultados até um mês de pós-operatório.

O ibuprofeno apresenta uma atividade analgésica muito superior a atividade antiinflamatória, devido a este fato, este tem demonstrado maior eficácia em diferentes quadros patológicos. A associação com a arginina só veio melhorar este quadro, já que permite um efeito mais rápido devido a uma maior disponibilidade sérica. Entretanto apesar do ibuprofeno-arginina 400mg proporcionar uma analgesia mais rápida, 600mg de ibuprofeno proporcionou uma melhor qualidade e duração da analgesia (MANSFIELD et al.²⁰, 1996). Contudo, esta diferença não foi observada em nosso experimento, onde as drogas apresentaram uma eficácia analgésica sem diferença estatística, e também não concordamos com MANSFIELD et al.²⁰ (1996) quando diz que 600mg de ibuprofeno proporciona uma analgesia melhor e mais duradoura, já que isso não foi observado neste trabalho.

Com relação aos efeitos adversos, SEYMOUR & WALTON²² (1984) concluíram que 400mg de ibuprofeno, são eficazes na regressão da dor com poucos efeitos adversos. Os efeitos adversos associados a ingestão de ibuprofeno encontrados na literatura são as reações anafiláticas, náuseas e distúrbios gastrointestinais (dispepsia leve, dor epigástrica e diarreias). Em nosso estudo foi possível observar um caso de diarreia após a relatados do ibuprofeno-arginina, estando dentro dos limites aceitáveis de reações adversas relatos na literatura.

Tabela 1: Valores exploratórios do teste T, para comparação entre os grupos. Médias seguidas de letras iguais na vertical não diferem entre si pelo teste t de student ($p > 0,05$).

Horário da cirurgia	Medicamento	24 horas	48 horas	72 horas	Total
Todos foram operadores pela manhã	ibuprofeno	24,31A	14 A	18,22 A	56 A
	ibuprofeno-arginina	20,34 A	17,3 A	11,4 A	46,09 A

Os resultados deste trabalho não revelaram diferenças estatisticamente significantes em favor de qualquer uma das preparações.

CONCLUSÃO

Com base na análise e discussão dos resultados, dentro das condições em que se propôs a realizar este trabalho, pode-se concluir que não houve diferença estatisticamente significativa com a analgesia con-

seguida com o ibuprofeno e o ibuprofeno-arginina, nas dosagens empregadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AVENALLAL, C.D. **Cirurgia odontomaxilar**. Buenos Aires: Ed. Ediar, 1946. 11p.
2. BOREA, et alli. 1993. Apud MORAES, M. **Estudo comparativo sobre a eficácia de duas drogas de ação analgésica (ibuprofeno e tramadol) após extração de terceiros molares inferiores inclusos**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas Piracicaba, 1997. 152p.
3. CORSON, S.L. & BOLOGNESE, R.J. Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. **J. Reprod. Med.**, 20(5): 246-252, 1978.
4. COOPER, S.A. & BEAVER, W.I. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. **Clin. Pharmacol. Ther.**, 20(2): 241-250, 1976.
5. COOPER, S.A. et alli. Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. **J. Oral Surg.**, 35(11): 898-903, 1977.
6. COOPER, S.A. Models for clinical assessment of oral analgesis. **Am. J. Med.**, 75(5A): 24-29, 1983.
7. COOPER, S.A. Five studies on ibuprofen for post-surgical pain. **Am. J. Med.**, 77(1A): 70-77, 1984.
8. COOPER, S.A. et alli. Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. **J. Clin. Pharmacol.**, 29(11): 1026-1030, 1989.
9. DAHL, E. et alli. Acetylsalicylic acid compared with acetylsalicylic acid plus codeine as postoperative analgesic after removal of impacted mandibular third molars. **Swed. Dent. J.**, 9(5): 207-212, 1985.
10. DIONNE, R.A. & COOPER, S.A. Evaluation of preoperative ibuprofen for post-operation pain after removal of third molars. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, 45(6): 851-856, 1978.
11. DWYER, P.S. & JONES, I. The BNF and efficacy of compound analgesic preparations. **Pharm. J.**, 229: 338, 1982.
12. EPSTEIN, J.B. Understanding placebos in dentistry. **J. Am. Dent. Assoc.**, 109(1): 71-74, 1984.
13. HABIB, S. et alli. A study of the comparative efficacy of four common analgesics in the control of postsurgical dental pain. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, 70(5): 559-563, 1990.
14. HUSKISSON, E.C. Visual analogue scales pain measurement and assessment. In: MELZAK, R. **Pain measurement and assessment**. New York: Raven Press, 1983. 33p.
15. KEELE, 1948. Apud MORAES, M. **Estudo comparativo sobre a eficácia de duas drogas de ação analgésica (ibuprofeno e tramadol) após extração de terceiros molares inferiores inclusos**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 1997. 152p.
16. KEESLING, R. & KEAT, A.S. The efficacy of a placebo and several analgesics in the treatment of pain of alveolar osteitis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, 11: 736, 1958.
17. KULMACZ, R.J. Topography of prostaglandin H synthase. Antiinflammatory agents and the protease-sensitive arginine 253 region. **J. Biol. Chem.**, 264(24): 14136-14144, 1989.
18. LAKDJA, F. et alli. Effect analgésique préventif d'une administration périopératoire d'ibuprofène-arginine sur le syndrome douloureux postmastectomie. **Bull Cancer**, 84(3): 259-263, 1997.
19. LYSELL, L. & ANZÉN, B. Pain control after third molar surgery a comparative study of ibuprofen (Ibumetin) and a paracetamol/codeine combination (Citodon). **Swed. Dent. J.**, 16(4): 151-160, 1992.
20. MANSFIELD, M. et alli. A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. **Eur. J. Anaesthesiol.**, 13(5): 492-497, 1996.
21. SEYMOUR, R.A. et alli. Post-operative dental pain and analgesic efficacy. Part II. Analgesic usage and efficacy after dental surgery. **Br. J. Oral Surg.**, 21(4): 298-303, 1983.
22. SEYMOUR, R.A. & WALTON, J.G. Pain control after third molar surgery. **Int. J. Oral Surg.**, 13(6): 457-485, 1984.
23. VAN GOOL, A.V. et alli. Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molars. **Int. J. Oral Surg.**, 6(1): 29-37, 1977.
24. VANE, J.R. & FERREIRA, S.H. **Handbook of pharmacology**. Berlin, Springer-Verlag, 1979. 223-254, 348-398, 598-634p.
25. WALTON, G.M. & ROOD, J.P. A comparison of ibuprofen and ibuprofen-codeine combination in the relief of post-operative oral surgery pain. **Br. Dent. J.**, 169(8): 245-247, 1990.