

Original

Efecto analgésico de la asociación de diclofenaco y vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ en cirugía de tercer molar

Victor Chumpitaz-Cerrate^a, Juan Sánchez-Huamani^b, Lesly Chávez-Rimache^c,
Yuri Castro-Rodríguez^d, Arturo Rodríguez-Flores^e y César Franco-Quino^f

^aLaboratorio de Farmacología, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú. ^bCirujano Dentista, Práctica privada. ^cLaboratorio de Farmacología, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. ^dMagister en Docencia e Investigación en Educación Superior, Universidad Peruana Cayetano Heredia. ^eEspecialista en Cirugía Bucal y Maxilofacial, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. ^fEscuela de Salud Pública y Administración, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2018

Aceptado el 5 de febrero de 2019

Palabras clave:

Diclofenaco, complejo vitamínico B, analgesia, cirugía del tercer molar.

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar el efecto analgésico de la administración de la asociación de diclofenaco con vitaminas B en pacientes sometidos a cirugía electiva de tercer molar mandibular.

Material y método: Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego que incluyó 70 pacientes divididos en 2 grupos, un grupo recibió diclofenaco más vitaminas B (experimental) y el otro solo diclofenaco (control). La variable principal fue la intensidad del dolor según escala visual análoga (EVA) después de 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas de finalizar la cirugía; las variables secundarias fueron el tiempo para analgesia de rescate y el consumo total de analgésicos en el postoperatorio.

Resultados: La intensidad del dolor fue incrementándose en ambos grupos hasta las 6 horas ($p > 0,05$). A las 24 horas se percibió la mayor intensidad del dolor en ambos grupos de estudio, siendo significativamente menor en el grupo experimental ($3,21 \pm 1,31$) en comparación con el grupo control ($4,89 \pm 1,42$); $p = 0,035$. El tiempo para analgesia de rescate fue significativamente mayor en el grupo experimental ($11,32 \pm 2,31$ horas) en comparación al grupo control ($8,93 \pm 1,91$ horas); $p = 0,001$. El consumo total de analgésicos fue menor en el grupo experimental ($6,17 \pm 1,42$ tabletas) en comparación al grupo control ($6,49 \pm 0,97$ tabletas); $p = 0,10$. **Conclusión:** La administración de la asociación de diclofenaco con vitaminas B evidenció un mayor efecto analgésico en comparación a solo diclofenaco en pacientes sometidos a cirugía electiva de tercer molar mandibular.

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: vchumpitaz@cientifica.edu.pe (Victor Chumpitaz Cerrate).

DOI: [10.20986/recom.2019.1010/2018](https://doi.org/10.20986/recom.2019.1010/2018)

Analgesic effect of the association of diclofenac and vitamins B₁, B₆ and B₁₂ in third molar surgery

A B S T R A C T

Keywords:

Diclofenac, vitamin B complex, analgesia, third molar surgery.

Objective: To evaluate the analgesic effect of the administration of the association of diclofenac with B vitamins in patients undergoing elective mandibular third molar surgery.

Material and method: Randomized controlled double blind clinical trial that included 70 patients divided into 2 groups, one group received diclofenac plus B vitamins (experimental) and the other only diclofenac (control). The main variable was pain intensity according to visual analog scale (VAS) after 1, 3, 6, 9, 12 and 24 hours after the surgery was completed; the secondary variables were the time for rescue analgesia and the total consumption of analgesics in the postoperative period.

Results: The pain intensity was increased in both groups until 6 hours ($p > 0.05$). At 24 hours, the highest pain intensity was perceived in both study groups, being significantly lower in the experimental group (3.21 ± 1.31) compared to the control group (4.89 ± 1.42); $p = 0.035$. The time for rescue analgesia was significantly higher in the experimental group (11.32 ± 2.31 hours) compared to the control group (8.93 ± 1.91 hours); $p = 0.001$. The total analgesic consumption was lower in the experimental group (6.17 ± 1.42 tablets) compared to the control group (6.49 ± 0.97 tablets); $p = 0.10$.

Conclusion: The administration of the association of diclofenac with vitamins B showed a greater analgesic effect compared to only diclofenac in patients undergoing elective mandibular third molar surgery.

INTRODUCCIÓN

La cirugía de tercer molar incluido es un procedimiento común en cirugía oral. Posterior a su realización, los pacientes experimentan un cuadro clínico caracterizado por dolor, edema y trismus, el cual los limita en la realización de sus actividades rutinarias¹⁻³.

El cirujano, para controlar el dolor agudo, dispone de una variedad de fármacos analgésicos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides^{3,4}. La terapia con opioides podría ser una alternativa por su potente efecto analgésico en cuadros de dolor moderado a severo; sin embargo, producen diversos efectos adversos (náuseas, vómitos, sedación e incluso depresión respiratoria), los cuales limitan su uso como terapia de primera línea^{5,6}. Por otro lado, los AINE han demostrado eficacia para el manejo del dolor agudo postoperatorio de leve a moderado, considerándose la terapia analgésica de primera línea para la cirugía del tercer molar incluido^{4,7}.

Estudios experimentales han demostrado que la selectividad del diclofenaco para inhibir a la ciclooxigenasa-2 es similar a la del celecoxib, lo que disminuye el riesgo de producir sangrado postoperatorio, en comparación a otros AINE inhibidores preferenciales de la ciclooxigenasa-1^{6,7}. Por lo tanto, el diclofenaco es una alternativa idónea para el manejo del dolor agudo inflamatorio posterior a una cirugía de tercer molar incluido. Sin embargo, como otros AINE, también puede producir efectos adversos, principalmente gastrointestinales, cuando se administra en dosis altas y por periodos prolongados. Una alternativa es el uso de asociaciones farmacológicas, que tienen como propósito potenciar sus efectos analgésicos empleando dosis bajas de cada agente⁷.

La administración de vitaminas B (B₁, B₆ y B₁₂) ha demostrado efectos analgésicos, antialodínicos y antihiperalgésicos en distintos modelos de dolor y su asociación con diclofenaco ha

evidenciado una mayor reducción en el dolor postquirúrgico en diversos tipos de intervenciones, como tonsilectomías y cirugía de miembros inferiores⁸⁻¹⁰; sin embargo, estas investigaciones se han realizado con distintos diseños metodológicos (diferentes modelos de dolor, regímenes terapéuticos y vías de administración)⁹⁻¹². Por otra parte, el efecto analgésico de la asociación de diclofenaco con vitaminas B nunca se ha empleado en un modelo de dolor inflamatorio como la cirugía de tercer molar incluido.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto analgésico de la administración de la asociación de diclofenaco con vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ en la cirugía de tercer molar incluido.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego, diseñado según los requerimientos de la pauta CONSORT¹³. Participaron 70 pacientes adultos jóvenes, entre 16 y 30 años, candidatos a recibir exodoncia quirúrgica electiva de tercer molar mandibular durante los años 2015-2016 en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Se realizó un muestreo probabilístico aleatorio simple y se consideró para el cálculo del tamaño muestral un poder estadístico del 80 % con un nivel de confianza del 95 %.

Consideraciones bioéticas

El protocolo de estudio y el consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética del Hospital Nacional Hipólito Unanue, y se siguió todo lo mencionado de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki¹⁴.

Crterios de seleccin

Se considero los siguientes criterios de inclusi3n: pacientes ASA I con, al menos, un tercer molar mandibular con inclusi3n intra3sea (parcial o completa), que presenten un ndice de dificultad quir3rgica de Gbotolorum moderado y con una edad entre 16 y 30 a1os. Se excluyeron a pacientes gestantes, con historia de alcoholismo, antecedentes de hipersensibilidad a los AINE o al paracetamol.

Maniobra

Se entreg3 el consentimiento informado a cada paciente y se les explic3 las condiciones del estudio. Los participantes que aceptaron fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos; la aleatorizaci3n se realiz3 a trav3s del marco muestral y por una tabla de n3meros aleatorios. El grupo control (D) recibi3 diclofenaco s3dico 75 mg (Voltaren®) mientras que el grupo experimental (DB) recibi3 diclofenaco s3dico 75 mg m3s tiamina 100 mg, piridoxina 100 mg y cianocobalamina 5000 mcg (Doloneurobion Forte®). Ambos tratamientos se administraron por v3a intramuscular inmediatamente al finalizar la cirug3a. Todos los procedimientos quir3rgicos fueron realizados por un mismo cirujano. El investigador principal y el cirujano desconoc3an el tratamiento otorgado a cada grupo de investigaci3n. Un investigador independiente administr3 los tratamientos correspondientes seg3n la aleatorizaci3n.

Intervenci3n

Para el procedimiento quir3rgico un especialista en Cirug3a Bucal y Maxilofacial realiz3 la asepsia y antisepsia del campo operatorio con gasas embebidas en alcohol yodado. Seguidamente se procedi3 a la inyecci3n de lidoca3na 2 % con adrenalina 1:80000 (Xylestesin®) para el bloqueo del nervio dentario inferior, e infiltrativa para la mucosa vestibular adyacente a la pieza dentaria. Se realiz3 una incisi3n con una hoja de bistur3 n.º 15 que part3 del borde anterior de la rama ascendente cruzando la zona retromolar y continuando con una incisi3n sulcular hasta mesial del segundo molar; luego se procedi3 a hacer una descarga hacia vestibular y al desprendimiento del colgajo mucoperi3stico con la legra. Posteriormente se realiz3 la osteotom3a del hueso que cubr3a la corona dentaria con una fresa quir3rgica de fisura para hueso E0541 n.º 16 (Maillefer®). La odontosecci3n de la pieza dentaria (cuando fue necesaria) se realiz3 con una fresa quir3rgica turbo de diamante. Posteriormente se realiz3 la luxaci3n de la pieza dentaria con elevador recto, angulado o legra (seg3n el caso) y se procedi3 a la extracci3n. Se realiz3 la regularizaci3n de los bordes 3seos con una lima para hueso y se retir3 el capuch3n pericoronario con pinza Kelly, adem3s de lavar con abundante suero fisiol3gico. Se reposicion3 el colgajo y se procedi3 a suturar con hilo Vicryl 3/0 MR 20. Se coloc3 una gasa est3ril en forma de torunda para promover la hemostasia. Finalizado todo el procedimiento, se procedi3 inmediatamente a administrar el tratamiento correspondiente por v3a intramuscular (diclofenaco con vitaminas B o solo diclofenaco seg3n el grupo asignado). Todos los pacientes desconoc3an el tipo de tratamiento que se les estaba administrando.

Las indicaciones postoperatorias fueron las mismas para todos los pacientes: dieta blanda durante tres d3as, aplicaci3n de hielo en la zona externa de la cara del lado operado (solo las primeras cuatro horas postoperatorias), prescripci3n de clindamicina en c3psulas de 300 mg por v3a oral cada ocho horas durante siete d3as.

Registro de variables

En el postquir3rgico inmediato se le entreg3 al paciente una ficha de registro de datos para la evaluaci3n del dolor y se le dieron instrucciones para su correcto llenado. Al paciente se le indic3 que entregara la ficha despu3s de 7 d3as de realizada la cirug3a, cuando acudi3 a la consulta para el retiro de los puntos de sutura.

Se evalu3 la **intensidad del dolor seg3n escala visual an3loga (EVA)** que fue representada gr3ficamente por una l3nea recta de 10 cm, que ten3a dos puntos extremos. El punto extremo de la izquierda representaba a cero (0 = ausencia de dolor) y el punto extremo de la derecha representaba a diez (10 = el m3ximo dolor imaginable). Los pacientes registraron objetivamente con un aspa (X) un punto ubicado entre 0 y 10 para indicar la intensidad del dolor que percib3an despu3s de 1, 3, 6, 9, 12 y 24 horas de finalizada la cirug3a.

El **tiempo para analgesia de rescate** fue registrado seg3n la cantidad de horas desde que se administr3 el respectivo f3rmaco intramuscular hasta que, debido a la intensidad del dolor que percibi3 el paciente, necesit3 consumir por v3a oral la primera tableta analg3sica de rescate (diclofenaco s3dico 50 mg + paracetamol 500 mg, Dolocordralan Extra Forte®). Los pacientes anotaron en la ficha de registro de datos la hora exacta en la que consumieron la primera tableta analg3sica de rescate. Se les indic3 que consumieran la tableta solo si presentaban dolor (hasta un m3ximo de tres tabletas al d3a, separadas cada 8 horas, por un m3ximo de 5 d3as).

El **consumo total de analg3sicos** fue registrado seg3n la cantidad total de tabletas analg3sicas (diclofenaco s3dico 50 mg + paracetamol 500 mg, Dolocordralan Extra Forte®) que consumi3 el paciente durante todo el periodo de recuperaci3n de 7 d3as.

An3lisis de datos

Los an3lisis de datos fueron realizados con el paquete estad3stico SPSS versi3n 22.0. Las variables edad, duraci3n de la cirug3a, intensidad del dolor seg3n EVA y consumo total de analg3sicos fueron evaluadas con la prueba param3trica t de Student para muestras independientes. Los datos de la variable tiempo para analgesia de rescate fueron analizados empleando la prueba no param3trica U de Mann-Whitney para muestras independientes. Se acept3 un nivel de significancia de 95 % para la refutaci3n de la hip3tesis nula.

RESULTADOS

Del total de participantes (n = 70), dos pacientes no recibieron la intervenci3n debido a que iban a iniciar su tratamiento ortod3ntico y por la presencia de una infecci3n odontog3nica,

cuatro pacientes no asistieron a las citas para su control y no siguieron las indicaciones brindadas. Para la evaluación de los resultados se empleó el análisis por intención de tratar (Figura 1).

Intensidad del dolor según escala visual análoga (EVA)

La intensidad del dolor después de una hora de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $2,81 \pm 0,91$ (IC 95 % = 1,35-3,98) y en el grupo DB fue de $2,13 \pm 0,71$ (IC 95 % = 1,62-3,23); $p = 0,12$. La intensidad del dolor después de 3 horas de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $2,94 \pm 0,89$ (IC 95 % = 2,34-3,90) y en el grupo DB fue de $2,65 \pm 0,62$ (IC 95 % = 1,42-3,92); $p = 0,09$. La intensidad del dolor después de 6 horas de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $3,30 \pm 1,2$ (IC 95 % = 2,45-4,71) y en el grupo DB fue de $3,11 \pm 1,11$ (IC 95 % = 1,19-4,93); $p = 0,10$.

La intensidad del dolor después de 9 horas de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $3,88 \pm 0,93$ (IC 95 % = 2,68-5,12) y en el grupo DB fue de $2,62 \pm 0,87$ (IC 95 % = 1,67-4,10); $p = 0,041$. La intensidad del dolor después de 12 horas de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $4,29 \pm 1,04$ (IC 95 % = 3,76-5,87) y en el grupo DB fue de $2,71 \pm 0,71$ (IC 95 % = 1,79-3,62); $p = 0,04$. La intensidad del dolor después de 24 horas de finalizada la cirugía en el grupo D fue de $4,89 \pm 1,42$ (IC 95 % = 3,92-5,10) y en el grupo DB fue de $3,21 \pm 1,31$ (IC 95 % = 2,19-4,78); $p = 0,035$ (Figura 2).

Tiempo para analgesia de rescate

El tiempo para analgesia de rescate fue significativamente mayor en el grupo DB con $11,32 \pm 2,31$ horas en comparación al grupo D con $8,93 \pm 1,91$ horas; $p = 0,001$ (Tabla I).

Consumo total de analgésicos

El grupo DB ($6,17 \pm 1,42$) presentó un menor consumo total de analgésicos en comparación al grupo D ($6,49 \pm 0,97$); sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa; $p = 0,10$ (Tabla II).

Durante el proceso de evaluación, ninguno de los pacientes reportó algún efecto adverso relacionado a los fármacos como diarreas, cefaleas o náuseas; todos los fármacos fueron bien tolerados.

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en este estudio muestran que el grupo que recibió diclofenaco con vitaminas B presentó menor intensidad de dolor postquirúrgico en todas las horas registradas, siendo significativamente menor a las 9, 12 y 24 horas en comparación con el grupo que recibió solo diclofenaco. Asimismo, el grupo que recibió diclofenaco con vitaminas B tuvo un significativo mayor tiempo para analgesia de rescate y un menor consumo total de analgésicos en comparación con el grupo que recibió solo diclofenaco.

Pérez-Flores y cols.¹⁰ encontraron que los pacientes sometidos a cirugía de amígdalas que recibieron preoperatoria-

mente diclofenaco más vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ (100 mg, 100 mg y 1000 mcg, respectivamente) tuvieron una intensidad de dolor similar a los que recibieron solo diclofenaco; ambos tratamientos fueron administrados por vía intravenosa. Un probable motivo por el cual no encontraron una superioridad analgésica significativa para el grupo de diclofenaco más vitaminas B (como ha sido reportado en otras investigaciones), es que el número de administraciones y la dosis de vitamina B₁₂ fueron menores a las administradas en otras investigaciones. Reportaron también que el requerimiento de diclofenaco intravenoso postoperatorio fue significativamente menor en el grupo pretratado con diclofenaco más vitaminas B, lo cual sugiere que la administración preoperatoria de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ puede reducir el consumo postoperatorio de AINE¹⁵⁻¹⁹.

França y cols.²⁰ encontraron que dosis únicas de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ no evidenciaron efecto antinociceptivo sobre el dolor producido por inyección de formaldehído en ratones (dolor de tipo inflamatorio); sin embargo, cuando se realizó el pretratamiento durante 7 días con vitaminas B sí se evidenció un efecto antinociceptivo. Esto nos hace inferir que probablemente en el presente estudio se podría haber evidenciado un mayor efecto analgésico del diclofenaco con vitaminas B si se hubieran administrado preoperatoriamente; sin embargo, la administración no se realizó de esa forma por seguir el protocolo empleado en el hospital, donde administran los AINE inmediatamente al finalizar la cirugía.

El mecanismo de acción de las vitaminas B (B₁, B₆ y B₁₂) aún no se ha dilucidado completamente, pero se han realizado diferentes estudios para esclarecer sus acciones farmacológicas.

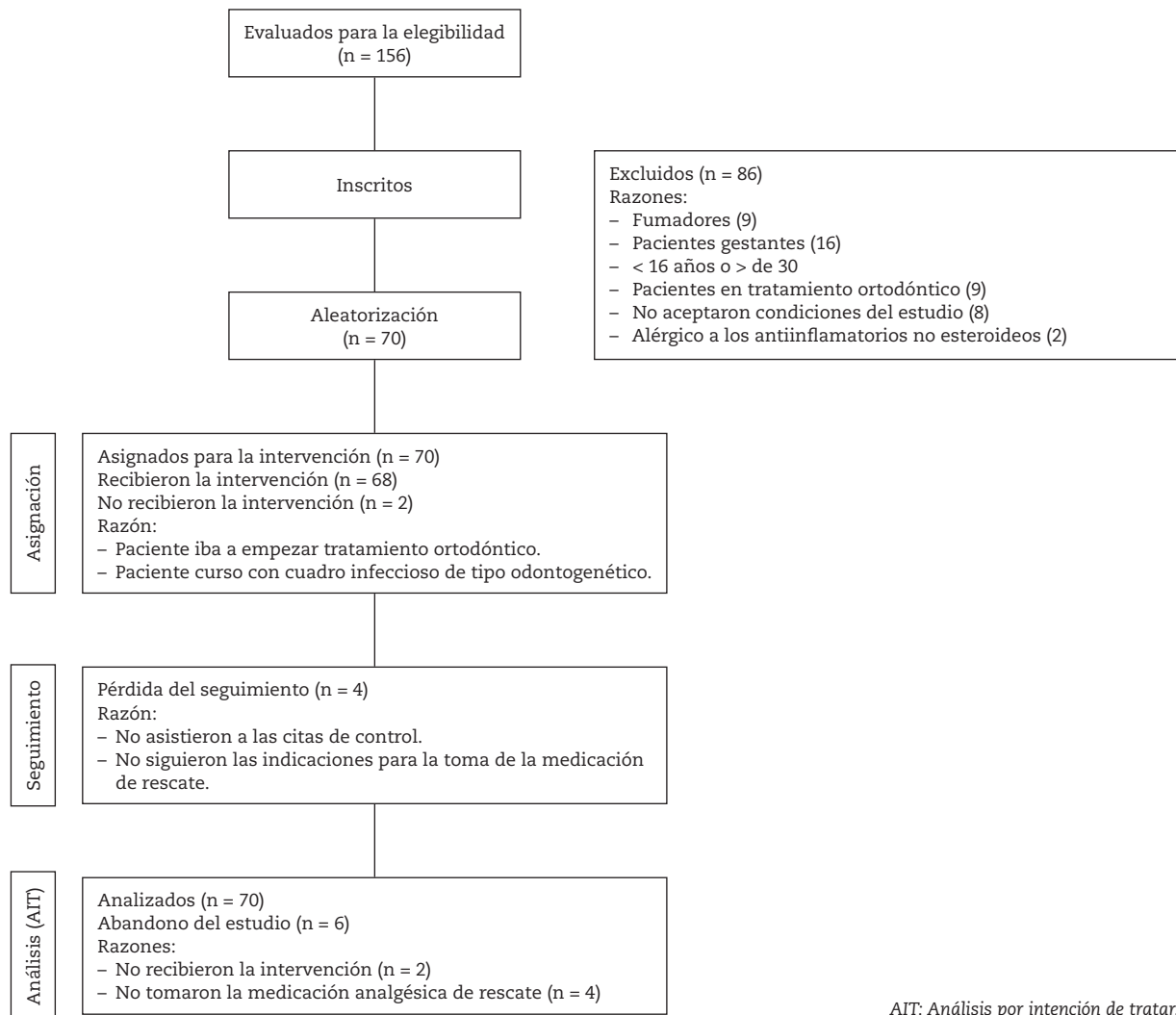
Hartvig y cols.²¹ encontraron que la piridoxina incrementa la síntesis y secreción de serotonina en diversas regiones del cerebro. Además, el efecto analgésico de las vitaminas B ha sido asociado con una elevación del control inhibitorio de las neuronas aferentes nociceptivas de la médula espinal y con una reducción de la respuesta de las neuronas talámicas a la estimulación nociceptiva²¹⁻²⁴.

Al explorar los posibles mecanismos de acción analgésica de las vitaminas B, Reyes García y cols.¹² encontraron que el efecto antinociceptivo logrado por las vitaminas B fue revertido por la naloxona (lo cual sugiere que su mecanismo antinociceptivo podría ser debido a la liberación de opioides endógenos o a la activación de receptores opioides) y por L-NAME (lo cual sugiere que podrían producir antinocicepción activando la liberación de óxido nítrico).

Resultados similares fueron evidenciados por Deng y cols.²⁵, quienes encontraron que las vitaminas B potencian la antinocicepción aguda de la morfina, además de atenuar el desarrollo de la tolerancia antinociceptiva.

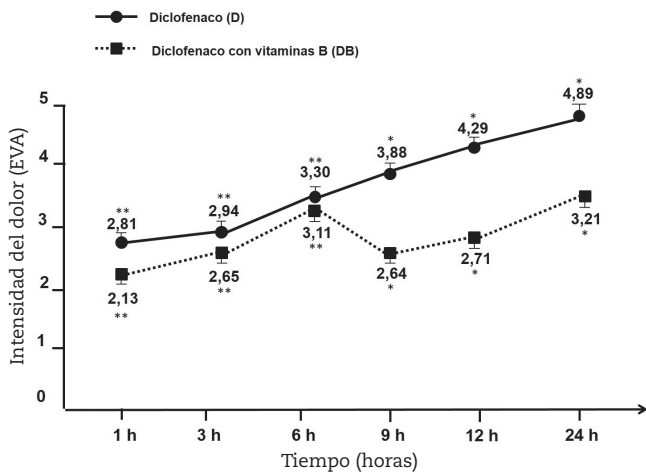
También existe evidencia de que las vitaminas B activan la guanilil ciclasa e incrementan el GMP cíclico, abriendo canales de potasio, hiperpolarizando a la neurona aferente primaria, inactivándola. Es tentador sugerir que la vía GMP cíclico-óxido nítrico-canales de potasio podría tener un rol central en la actividad antinociceptiva de las vitaminas B²².

La eficacia analgésica brindada por el diclofenaco ha sido adecuadamente probada en diversos modelos de dolor inflamatorio²⁵⁻⁷. Asimismo, se debe reconocer que la investigación en la actualidad respalda el efecto analgésico de las vitaminas



AIT: Análisis por intención de tratar.

Figura 1. Diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes en este estudio acorde con la declaración CONSORT.



T- Student **p > 0,05; *p < 0,05.

Figura 2. Intensidad del dolor según EVA durante las 24 horas posteriores a la realización de la cirugía de tercer molar. Cada punto representa la media ± error estándar.

Tabla I. Tiempo para analgesia de rescate entre los dos grupos evaluados

	Tiempo para analgesia de rescate (Horas)	
	Media ± DE	p
Diclofenaco	8,93 ± 1,91	0,001*
Diclofenaco con vitaminas B	11,32 ± 2,31	

*p < 0,05. Prueba estadística U de Mann Withney.

Tabla II. Consumo total de analgésicos entre los dos grupos evaluados

	Consumo total de analgésicos (Tabletas)	
	Media ± DE	p
Diclofenaco	6,49 ± 0,97	0,10**
Diclofenaco con vitaminas B	6,17 ± 1,42	

**p > 0,05. Prueba estadística t de Student para muestras independientes.

B₁, B₆ y B₁₂, sobre todo en dolor neuropático y en dolor inflamatorio, el cual ha sido investigado tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos^{10,16-20,24,25}. Si bien es cierto que no se encontraron diferencias significativas con respecto al consumo total de analgésicos, es importante mencionar que esto probablemente fue debido a que se empleó una terapia analgésica de rescate sin las vitaminas B, lo cual no permitió observar los efectos analgésicos sinérgicos de su asociación con el diclofenaco a largo plazo.

Al comparar los resultados de este estudio con los encontrados por otros autores, existen algunas limitaciones debido a que han sido realizados en distintos modelos de dolor y empleando distintos regímenes terapéuticos y vías de administración.

Se recomienda para futuras investigaciones realizar ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el efecto analgésico y antiinflamatorio de la vía oral e intramuscular de las vitaminas B administradas en diferentes dosis. Algunas otras variables importantes para analizar son la tumefacción facial (hay evidencia de que las vitaminas B presentan un efecto antiinflamatorio sinérgico cuando se asocian con el diclofenaco y podría también observarse con otros AINE), grado de apertura bucal (hay evidencia de que las vitaminas B poseen un efecto relajante muscular) y frecuencia de parestias postquirúrgicas (está demostrado el efecto regenerador y remielinizante axonal de las vitaminas B).

Este trabajo pretende contribuir en establecer una alternativa de protocolo de tratamiento farmacológico con la administración de diclofenaco asociado a las vitaminas B para un procedimiento tan frecuente como es la cirugía de terceros molares mandibulares.

CONCLUSIONES

Se concluye que la administración de la asociación de diclofenaco con vitaminas B (B₁, B₆ y B₁₂) presenta un efecto analgésico significativamente superior, al reducir la intensidad de dolor y prolongar el tiempo para analgesia de rescate, en comparación a la administración de solo diclofenaco.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores o público, comercial o sin ánimo de lucro.

BIBLIOGRAFÍA

- Nicoli GA, Conte-Neto N, Campos JÁ-DB, Cabrini-Gabrielli MA, Pereira-Filho VA. Efficacy of Lumiracoxib Versus Diclofenac Sodium in Pain Control Following Extraction of Impacted Lower Third Molar. *Int J Odontostomatol*. 2017;11(1):47-51. DOI: 10.4067/S0718-381X2017000100007.
- Tuzuner Oncul AM, Yazicioglu D, Alanoglu Z, Demiralp S, Ozturk A, Ucok C. Postoperative analgesia in impacted third molar surgery: the role of preoperative diclofenac sodium, paracetamol and lornoxicam. *Med Princ Pract*. 2011;20(5):470-6. DOI: 10.1159/000327658.
- Gorecki P, Rainsford KD, Taneja P, Bulsara Y, Pearson D, Saund D, et al. Submucosal Diclofenac for Acute Postoperative Pain in Third Molar Surgery: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Dent Res*. 2018;97(4):381-7. DOI: 10.1177/0022034517744207.
- Khan TA, Ahmad A, Haider IZ. Treatment of acute lumbago; low dose diclofenac sodium with vitamin B complex compared with diclofenac alone. *Professional Med J*. 2008;15(4):440-4.
- Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
- Lima TC, Bagordakis E, Falcí SGM, Santos CRR dos, Pinheiro MLP. Pre-Emptive Effect of Dexamethasone and Diclofenac Sodium Associated With Codeine on Pain, Swelling, and Trismus After Third Molar Surgery: A Split-Mouth, Randomized, Triple-Blind, Controlled Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(1):60-6. DOI: 10.1016/j.joms.2017.06.012.
- Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):962-72. DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
- Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC, Gazoni FM, Malezan WR, Santos FC. B complex vitamins for analgesic therapy. *Revista Dor*. 2016;17(1):52-6. 10.5935/1806-0013.20160013.
- Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos M, Carrillo-Alarcón L, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat*. 2012;2012:104782. DOI: 10.1155/2012/104782.
- Pérez-Flores E, Medina-Santillán R, Reyes-García G, Mateos-García E. Combination of diclofenac plus b vitamins in acute pain after tonsillectomy: a pilot study. *Proc West Pharmacol Soc*. 2003;46(2):88-90.
- Rocha-González HI, Terán-Rosales F, Reyes-García G, Medina-Santillán R, Granados-Soto V. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2004;47:84-7.
- Reyes-García G, Medina-Santillán R, Terán-Rosales F, Castillo-Henkel C, Vidal-Cantú GC, Caram-Salas NL, et al. B vitamins increase the anti-hyperalgesic effect of diclofenac in the rat. *Proc West Pharmacol Soc*. 2002;45:147-9.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Open Med*. 2010;4(1):60-8. DOI: 10.1186/1741-7015-8-18.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
- Khezri MB, Nasseh N, Soltanian G. The comparative preemptive analgesic efficacy of addition of vitamin B complex to gabapentin versus gabapentin alone in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective randomized double-blind study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6545. DOI: 10.1097/MD.00000000000006545.
- Rajaran JR, Choi WS. Effectiveness of vitamin b complex in reducing chronic temporomandibular joint disorder pain — double blind randomised clinical trial. *Int Oral Maxillofac Surg*. 2017;46:235.
- Jolivald CG, Mizisin LM, Nelson A, Cunha JM, Ramos KM, Bonke D, et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in dia-

- betic rats. *Eur J Pharmacol.* 2009;612(1-3):41-7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.028.
18. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(11):2589-99. DOI: 10.3111/13696990903246911.
 19. Ostadalipour A, Sadeghi M, Hussain-Khan Z, Jamshidi M, Makarem J, Yaghooti A. Comparison of Analgesic Effects of B Vitamins and Diclofenac plus B Vitamins During General Anesthesia and PACU. *AACC.* 2015;1(2):42-5.
 20. França DS, Souza ALS, Almeida DR, Dolabella SS, Martinelli C, Coelho MM. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol.* 2001;421(3):157-64.
 21. Hartvig P, Lindner KJ, Bjurling P, Langstrom B, Tedroff J. Pyridoxine effect on synthesis rate of serotonin in the monkey brain measured with positron emission tomography. *J Neural Transm.* 1995;102(2):91-7.
 22. Sharma SK, Bolster B, Dakshinamurti K. Effects of pyridoxine on nociceptive thalamic unit activity. *Ann New York Acad Sci.* 1990;585:549-53.
 23. Vesely DL. B complex vitamins activate rat guanylate cyclase and increase cyclic GMP levels. *Eur J Clin Invest.* 1985;15(5):258-62.
 24. Wang ZB, Gan Q, Rupert RL, Zeng YM, Song X J. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury. *Pain.* 2005;114(1-2):266-77. DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.027.
 25. Deng X-T, Han Y, Liu W-T, Song X-J. B Vitamins Potentiate Acute Morphine Antinociception and Attenuate the Development of Tolerance to Chronic Morphine in Mice. *Pain Med.* 2017;18(10):1961-74. DOI: 10.1093/pm/pnw358.