

# Eficacia analgésica del diclofenaco sódico vs. ibuprofeno después de la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior incluido

Vicenç Esteller Martínez <sup>(1)</sup>, Jordi Paredes García <sup>(2)</sup>, Eduard Valmaseda Castellón <sup>(3)</sup>, Leonardo Berini Aytés <sup>(4)</sup>, Cosme Gay-Escoda <sup>(5)</sup>

(1) Odontólogo. Residente del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona  
(2) Médico-estomatólogo. Profesor del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(3) Odontólogo. Profesor Asociado de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Profesor del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(4) Profesor Titular de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Subdirector del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(5) Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Director del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Cirujano Maxilofacial del Centro Médico Teknon. Barcelona. España

## Correspondencia:

Dr. Cosme Gay Escoda  
Centro Médico Teknon  
C/ Vilana 12  
08022 Barcelona  
E-mail: cgay@bell.uib.es

Recibido: 8-12-2003 Aceptado: 23-05-2004

## Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed  
-EMBASE, Excerpta Medica  
-Indice Médico Español  
-IBECs

Esteller-Martínez V, Paredes-García J, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Eficacia analgésica del diclofenaco sódico vs. ibuprofeno después de la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior incluido. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9:444-53.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

## RESUMEN

**-Objetivo:** En este estudio evaluamos la eficacia analgésica del diclofenaco sódico en comparación con el ibuprofeno, después de la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior incluido.

**-Diseño de estudio:** Los pacientes que participaron en el estudio fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos. Uno fue el grupo ibuprofeno y el otro el grupo diclofenaco. La intervención practicada fue la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior cuya dificultad fue determinada en función del grado de inclusión en todos los pacientes. Las variables registradas fueron la intensidad del dolor y la necesidad de medicación de rescate durante un periodo de una semana. Los registros se realizaron una vez al día a la misma hora y registrados en un cuaderno por parte del paciente.

**-Resultados:** Un total de 81 pacientes (87.1%) fueron incluidos en el estudio. Los valores fueron similares en las primeras 48 horas postoperatorias, pero a partir del tercer día existió una tendencia del grupo diclofenaco a mostrar valores de dolor superiores, aunque sin llegar a existir diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ). Esta tendencia a presentar mayor dolor durante el periodo postoperatorio en el grupo diclofenaco también se vio reflejada en el requerimiento del analgésico de rescate y en el número de comprimidos empleados.

**-Conclusiones:** No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia analgésica del diclofenaco sódico respecto al ibuprofeno, aunque sí pudo observarse una mayor tendencia hacia la necesidad de más medicación suplementaria durante los 2 primeros días del postoperatorio en el grupo diclofenaco pero sin adquirir significación estadística ( $p > 0.05$ ).

**Palabras clave:** Diclofenaco sódico, ibuprofeno, analgésico-antiinflamatorio, extracción quirúrgica de terceros molares.

## INTRODUCCION

La frecuencia de la patología inducida por el tercer molar inferior incluido es muy elevada debido a unas condiciones embriológicas y anatómicas singulares. Esta patología produce una clínica específica que suele indicar su extracción (1-4). En el periodo postoperatorio normalmente aparecen dolor, trismo e inflamación como complicaciones más frecuentes (5,6). Por este motivo, el fármaco ideal a emplear después de la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior incluido debería aliviar el dolor, reducir la inflamación y el trismo, promover la curación y no tener efectos secundarios indeseables (7).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) han demostrado ser efectivos para el tratamiento del dolor postoperatorio leve

y moderado (8), y con frecuencia se emplean en combinación con opioides para el tratamiento del dolor más severo (9,10). La mayoría de los AINEs actúan primariamente inhibiendo la enzima ciclooxigenasa, previniendo la síntesis local de prostaglandinas (11). La mayoría de AINEs empleados actualmente inhiben el efecto de las dos isoformas de la enzima, aunque el efecto sobre la COX-1 se considera como responsable de los efectos secundarios desagradables de este tipo de fármacos. Se ha llegado a pensar en que estos fármacos pueden incluso tener un efecto a nivel central, tal y como reflejan los trabajos de Jurna y Brune (12).

Algunos de los requerimientos de un modelo de dolor adecuado para este tipo de ensayos clínicos incluyen que se consiga previamente un nivel de dolor base suficiente, un efecto placebo bajo, una población de estudio homogénea y una buena colaboración por parte del paciente. En este sentido, el modelo de dolor dental incorpora muchas de estas condiciones (13). Por este motivo, el dolor postextracción quirúrgica de los terceros molares inferiores incluidos ha sido ampliamente utilizado para la evaluación de la eficacia analgésica y antiinflamatoria de muchos fármacos. Una de las razones principales que explican este amplio uso del modelo de dolor dental es el desarrollo predecible de dolor e inflamación en un grupo de pacientes jóvenes, sin patología sistémica, en los que estaba indicada la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores incluidos (14).

Se ha demostrado que la cirugía del tercer molar inferior incluido causa niveles de dolor más elevados que cualquier otro tipo de procedimiento quirúrgico bucal (7). La extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores causa un dolor postoperatorio con un pico de intensidad máxima después de las 6 horas (15) y un nivel de dolor que es suficientemente alto para distinguir una diferente eficacia entre analgésicos (13).

El objetivo de estos ensayos clínicos es determinar la eficacia en el alivio del dolor, describir las características farmacocinéticas y farmacodinámicas y establecer la aparición de efectos secundarios debidos a la medicación (13). Las variables de eficacia a considerar en este sentido son la intensidad y alivio de dolor, la estimación del total de analgesia, el pico de analgesia y el inicio y la duración del efecto (16). Uno de los fármacos más frecuentemente empleados es el ibuprofeno, actualmente utilizado como control positivo en la mayor parte de este tipo de ensayos clínicos. Debido a la gran cantidad de analgésicos-antiinflamatorios disponibles en el mercado y las dudas razonables en cuanto a la elección de un grupo farmacológico concreto para ser administrado después de la extracción quirúrgica de los terceros molares, hemos iniciado una serie de estudios en los que queremos comparar la eficacia de diferentes principios activos respecto al ibuprofeno.

El diclofenaco sódico es un AINE bien conocido que ha sido empleado durante muchos años en Reumatología, puesto que parece ofrecer una combinación de eficacia y buena tolerancia (17). Se ha observado que después de la extracción quirúrgica del tercer molar, el diclofenaco sódico se comporta como un fármaco efectivo en el control del dolor y la inflamación, además de tener buena tolerancia (17). Estudios a doble ciego frente a placebo han demostrado que el diclofenaco tiene un efecto analgésico dosis-dependiente (18) y se ha comprobado que su

efecto se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (19), aunque se admite la hipótesis de que éste no es el único mecanismo de acción ya que intervienen concentraciones elevadas de beta-endorfinas en el plasma (20). En este estudio evaluamos la eficacia analgésica del diclofenaco sódico en comparación con el ibuprofeno, después de la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior incluido, en nuestro Servicio de Cirugía Bucal en la Clínica Odontológica de la Universidad de Barcelona.

## PACIENTES Y METODO

Se elaboró un protocolo para efectuar un ensayo clínico en fase IV prospectivo controlado, randomizado y a doble ciego, en el que se hizo la extracción quirúrgica de un tercer molar inferior incluido en cada paciente, y siempre bajo autorización y consentimiento informado del paciente. Todas las intervenciones quirúrgicas fueron efectuadas por tres cirujanos de igual experiencia durante el periodo de tiempo comprendido entre marzo de 2000 y abril de 2001, en el Máster de Cirugía e Implantología Bucal de la Universidad de Barcelona. Los controles postoperatorios fueron llevados a cabo por un examinador independiente. Todos los terceros molares inferiores fueron extraídos bajo anestesia local con articaína al 4% y 1:100.000 de adrenalina (Articaína-Inibsa®) y mediante una técnica estandarizada (21). El tiempo de intervención se registró desde la incisión de la mucosa hasta el último punto de sutura.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio mediante una tabla de permutaciones aleatorias de 10 elementos. Los grupos de estudio en este caso fueron: 1) grupo control tratado con ibuprofeno, 2) grupo experimental tratado con diclofenaco sódico.

### *Criterios de inclusión:*

- Edad: comprendida entre 18 y 40 años.
- Grado de inclusión dentaria entre 5 y 7 según las escalas de Pell-Gregory y Winter (figuras 1 y 2) (22).
- Ausencia de patología sistémica.
- Ausencia de clínica local con relación a la inclusión del tercer molar.
- Capacidad intelectual para rellenar adecuadamente los cuestionarios.

### *Criterios de exclusión:*

- Exceder de 45 minutos en el tiempo de intervención.
- Incumplimiento de la prescripción de la medicación por parte del paciente.
- No acudir a los controles postoperatorios.
- Pacientes con patología sistémica.
- Pacientes con discrasias sanguíneas o alteraciones de la hemostasia.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes consumidores de drogas de abuso.
- Paciente que hubiese tomado algún fármaco en las 24 horas previas.

### *Tratamiento:*

- Antibiótico: Amoxicilina 750 mg cada 8 horas durante 4 días.
- Analgésico-antiinflamatorio:
  - Ibuprofeno 600 mg cada 8 horas durante 4 días

- Diclofenaco sódico 50mg cada 8 horas durante 4 días.
- Analgésico de rescate: Paracetamol/Codeína 325/15 mg, 2 comprimidos cuando sea necesario.
- Antiséptico: Clorhexidina 0.12% en colutorio 3 veces al día durante 7 días.

El tratamiento con el antibiótico y el AINE que le correspondía a cada grupo se instauraba de manera profiláctica inmediatamente después de finalizada la intervención quirúrgica. Se instruyó a los pacientes para que realizaran la toma de la medicación con algo de comida o bebida, y no en ayunas. El analgésico de rescate debía ser ingerido sólo cuando el AINE prescrito no ofreciese un buen control del dolor durante las horas posteriores a su administración. Los pacientes recibieron los formularios que debían ser rellenados en los siguientes 7 días.

Las variables de estudio registradas fueron:

- La intensidad del dolor. Los pacientes debían consignar la intensidad del dolor experimentado mediante una escala analógica visual de 100 mm. Los extremos eran 'ausencia de dolor' y 'máximo dolor imaginable'. La anotación debía hacerse por la tarde-noche durante los siguientes 7 días después de la intervención quirúrgica, entre las 9 y las 11 de la noche.
- Necesidad de medicación de rescate. Cada día se le pidió al paciente que si había requerido la toma de medicación de rescate, anotara la cantidad de comprimidos.

Se llevaron a cabo unos controles postoperatorios a las 48 horas y a los 7 días. Estos controles fueron efectuados por un examinador independiente y convenientemente calibrado que no estaba relacionado con el estudio. En el control a las 48 horas, además de constatar la normal evolución del postoperatorio o la presencia de algún tipo de complicación, se reforzaron las instrucciones en cuanto a la toma de medicación. El control a los 7 días se hizo con motivo de la retirada de los puntos de sutura y la entrega por parte del paciente de la documentación del estudio.

Todos los datos recogidos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS-versión 10 para Windows (licencia UB). Se aplicaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para determinar la normalidad en la distribución de las variables. Para la comparación de medias del dolor registrado se practicó la prueba de ANOVA de medidas repetidas y se fijó el nivel de significación en el 95%.

## RESULTADOS

Se intervinieron un total de 93 pacientes, siendo excluidos 12 por alguno de los motivos anteriormente mencionados. Finalmente, un total de 81 pacientes (87.1%) fueron incluidos en el estudio. El rango de edad de los pacientes en los dos grupos de estudio osciló entre los 18 y los 35 años, con una edad media de 23.2 años (SD  $\pm$  3.9), situándose la distribución por sexos en un 58.4% de mujeres y un 41.6% de hombres. Entre ambos grupos la proporción de hombres y mujeres fue la misma. Las variables de edad, peso y tiempo de intervención quirúrgica fueron similares en los dos grupos. Asimismo también fueron similares las medias de dificultad quirúrgica de la extracción en ambos grupos de estudio, estableciéndose entre 5 y 7 en las escalas de Pell-Gregory y Winter.

Respecto a la distribución de los pacientes válidos en función del

fármaco administrado fue la siguiente: a 40 pacientes (49.4%) se les prescribió diclofenaco sódico, y a 41 pacientes (50.6%) ibuprofeno.

Se calcularon para cada día y cada grupo las medias de percepción de dolor obtenidas a partir de las escalas analógicas visuales (EAV) de 100 mm. Así, para las dos primeras EAV correspondientes a las primeras 48 horas se obtuvieron medias similares en los dos grupos de estudio. Estas medias fueron de 41 y 37 mm el primer día, y de 26 y 27 mm el segundo día para diclofenaco e ibuprofeno respectivamente (figura 3).

Sin embargo, las pruebas de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk) ya detectaron que existían irregularidades en cuanto a la normal distribución de esta variable en cada uno de los grupos y para cada día. Los valores son similares en las primeras 48 horas postoperatorias, pero a partir del tercer día existe una tendencia del grupo diclofenaco a mostrar valores de dolor superiores, aunque sin llegar a ser diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ), según los resultados del test de ANOVA para medidas repetidas.

Esta tendencia a presentar mayor dolor durante el periodo postoperatorio en el grupo diclofenaco también se ve reflejada en el requerimiento del analgésico de rescate y en el número de comprimidos empleados. Así, sobre todo en las primeras 48 horas, la necesidad de medicación de rescate fue mayor para el grupo diclofenaco pero sin llegar a presentar diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo ibuprofeno. En el primer día del postoperatorio, hubo mayor número de pacientes que requirieron analgesia de rescate que los que no la necesitaron en el grupo diclofenaco.

Sólo un paciente del grupo diclofenaco necesitó de 6 comprimidos al día durante los dos primeros días. El resto de los pacientes ingirieron de 2 a 4 comprimidos al día durante los 7 días que duró el estudio. Y aunque en el grupo diclofenaco se apreció una tendencia a un mayor requerimiento de medicación de rescate, no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ).

## DISCUSION

Uno de los problemas a los que nos enfrentamos a la hora de evaluar la eficacia analgésica y antiinflamatoria de un determinado fármaco es la posología con la que éste debe ser administrado. En este sentido es especialmente controvertido el hecho de iniciar la administración de forma preoperatoria. Existe una tendencia actual a empezar el tratamiento de forma más precoz que en el pasado, y esto es debido a que se ha demostrado que es posible prevenir el dolor postoperatorio casi por completo efectuando una premedicación analgésica (23). La administración profiláctica de analgésicos ha sido empleada en ensayos clínicos para evaluar el dolor postoperatorio, la inflamación y la apertura bucal (24-26). En nuestro caso, al tratarse de un estudio en el que se hicieron extracciones quirúrgicas que comportan un cierto grado de ostectomía debido al grado de inclusión, es presumible que ningún paciente tenga un postoperatorio sin dolor. De ahí que la administración de la medicación se hiciera en cierto modo de forma profiláctica, antes de la instauración del dolor, y sobre todo por motivos éticos.

Otro factor importante a tener en cuenta es el periodo de evaluación. Con el desarrollo de los analgésicos de larga duración se han requerido periodos de observación largos en estudios de dosis únicas (27).

La severidad del dolor después de la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores no parece estar relacionada con el tipo de incisión, la cantidad de ostectomía o el requerir odontosección, aunque hay trabajos que determinan que la sutura de la herida sí parece influir en la aparición del dolor (28), y se discute que el sexo del paciente es el único factor con tendencia a ser estadísticamente significativo (29). Esto está en concordancia con los resultados obtenidos por otros estudios que demostraron que las mujeres referían mayor dolor en las VAS después de la cirugía del tercer molar (30,31). No obstante, estos resultados difieren considerablemente de los obtenidos por Hansson y cols.(32). Vemos como la influencia del sexo del paciente en los niveles de dolor postoperatorio es controvertido pero parece lógico que el mayor nivel de ansiedad demostrado por las mujeres que se someten a la cirugía del tercer molar pueden tener alguna influencia en el curso postoperatorio (33). En nuestro caso, el 58.4% de los pacientes fueron mujeres y el 41.6% fueron hombres, el análisis estadístico no reveló diferencias intra e intergrupo significativas entre ambos sexos en cuanto a la consignación del dolor postoperatorio ( $p>0.05$ ).

Hay pocos estudios que hayan analizado y comparado la eficacia analgésica del diclofenaco sódico. El pico plasmático del diclofenaco se produce de 1.5 a 2 horas después de la administración oral (34,35). Se ha observado que después de la extracción quirúrgica del tercer molar incluido, el diclofenaco sódico se comporta como un fármaco efectivo en el control del dolor y la inflamación, además de tener buena tolerancia (17). El diclofenaco, además de inhibir la síntesis de prostaglandinas en los tejidos periféricos, interactúa con mecanismos de síntesis de óxido nítrico y opioides endógenos en el sistema nervioso central (36,37). Breivik y cols. demostraron que cuando se combinó el diclofenaco con el acetaminofeno (INN, paracetamol) con o sin codeína, se obtuvo un mejor y más prolongado control del dolor, así como menores efectos secundarios, respecto a la administración de diclofenaco sólo o de acetaminofeno con o sin codeína (38). Esto es sólo comprensible si se acepta que el diclofenaco y el paracetamol tienen diferentes mecanismos de acción en los terminales nociceptivos y a diversos niveles neuroanatómicos. El problema más importante de los AINEs empleados para el control del dolor postoperatorio es la disminución de la función renal y las posibles complicaciones de la hemostasia (39). Además, el diclofenaco, así como otros AINEs, inhibe la producción de  $TXA_2$ , disminuye la adhesividad plaquetaria e incrementa el sangrado, como ya se ha mencionado en la introducción (40,41).

En la actualidad, la mayor parte de los ensayos clínicos efectuados para comparar la eficacia analgésica de diferentes fármacos, emplean como fármaco de referencia el ibuprofeno por su capacidad analgésica y su buena tolerancia, además de estar casi exento de complicaciones o efectos secundarios cuando se emplean después de la cirugía del tercer molar (42-47). En nuestro estudio no se incluyó un grupo placebo porque, además de no cumplir con los criterios estrictamente éticos, ya ha sido

comprobada con anterioridad la eficacia del diclofenaco (48) y del ibuprofeno (49,50) con respecto al placebo en un modelo de dolor dental. Las formulaciones galénicas solubles del ibuprofeno proporcionan una instauración de la analgesia de forma más rápida en comparación con las formulaciones sólidas (50).

Se han desarrollado ensayos clínicos de dosis única que han permitido comprobar la eficacia analgésica del ibuprofeno. Se ha podido apreciar la pobre respuesta dosis-dependiente del ibuprofeno en el control del dolor dental empleando dosis únicas de 100, 200 y 400 mg (51), y 400, 600 y 800 mg de ibuprofeno (52), es decir, que la respuesta no guarda relación con la dosis administrada.

Diversos estudios han demostrado que el efecto analgésico del ibuprofeno no se incrementa con dosis por encima de los 400 mg, probablemente debido a un efecto techo de la analgesia (42,52). En otro trabajo de evaluación de la respuesta analgésica dosis-dependiente del ibuprofeno (53) se determinó que el uso del ibuprofeno a bajas dosis no fue suficiente para controlar el dolor postoperatorio, siendo preferible la dosis de 400 mg por la larga duración del periodo analgésico obtenido (49,54). Aún así, no se ha demostrado una relación significativa entre la eficacia analgésica del ibuprofeno y las variables farmacocinéticas del fármaco (absorción, distribución, metabolización y excreción) (54), pese a que otros trabajos han encontrado una correlación entre la intensidad del dolor y concentraciones plasmáticas de ibuprofeno después de dosis únicas de 400, 600 y 800 mg (52). Se ha comprobado además que el ibuprofeno se encuentra como una mezcla racémica de enantiómeros R(-) y S(+); se ha estimado que entre el 52 y 63% de las formas R(-) sufren una inversión estereoespecífica hacia la forma S(+) (55,56), creyéndose que la actividad antiinflamatoria y analgésica del ibuprofeno es un fenómeno exclusivo del enantiómero S(+) (57).

En los trabajos de Nørholt (13) y Nørholt y cols. (58) se pretendía determinar si la eficacia analgésica del ibuprofeno podía ser evaluada mediante el estudio del trismo, la fuerza de la masticación y la algometría de presión. Estos trabajos concluían que estas medidas funcionales están relacionadas con la eficacia analgésica del ibuprofeno. Sin embargo, y como ya comenta Mehlish (59) en la discusión del artículo, se inicia el estudio con la hipótesis sesgada que es el dolor el que causa la impotencia funcional, cuando lo más lógico sería pensar que la impotencia funcional se produce como una respuesta fisiológica normal a un traumatismo (59).

Por tanto se puede decir que 400 mg de ibuprofeno son suficientes para el control del dolor postoperatorio después de la cirugía del tercer molar incluido. Cuando se hicieron comparaciones estadísticas para determinar la eficacia analgésica entre dos fármacos, esta dosis resultó ser más eficaz que 150 mg de aceclofenaco en estudios de dosis única (60). En nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la intensidad del dolor entre 50 mg de diclofenaco sódico y 600 mg de ibuprofeno, aunque el grupo diclofenaco presentó una mayor tendencia a tomar medicación suplementaria durante los 2 primeros días.

Debido a la pobre relación dosis-respuesta para los AINEs, un aumento de la dosis por encima de la recomendada producirá poco incremento de la actividad analgésica, y sin embargo,



elevará la incidencia de efectos secundarios adversos. Esta limitación de los analgésicos y las combinaciones disponibles generan un dilema terapéutico, pues deberemos administrar una dosis subóptima a fin de evitar los posibles efectos secundarios que puedan aparecer. Lo que se hace tradicionalmente para superar este tipo de limitaciones es combinar la dosis terapéutica de un AINE con una dosis mínima de opioide que proporciona una analgesia añadida pero sin un incremento en la incidencia de efectos secundarios. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas cuando se añaden 15 mg de codeína a 200 mg de ibuprofeno (61), o al suplementar 20 mg de codeína a 300 mg de ibuprofeno (62). No obstante, cuando se añadieron 60 mg de codeína a 400 mg de ibuprofeno, aunque se constató un fracaso en el control del dolor con la dosis inicial, hubo una tendencia a obtener una mayor analgesia durante los 3 días posteriores, con un incremento modesto de los efectos secundarios (63). La combinación de 10 mg de oxicodona con 400 mg de ibuprofeno produjo una analgesia añadida pero únicamente en las etapas más tempranas del postoperatorio, cuando los enantiómeros R(-) están sufriendo la estereoconversión hacia los S(+); la diferencia no fue detectable después de las 3 primeras horas posteriores a la intervención quirúrgica (64). Debe remarcarse que este efecto analgésico añadido se obtuvo a expensas de un alto índice de efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (somnia y vómitos). Para evitar esto, se propone la obtención de una analgesia preventiva en el modelo de cirugía del tercer molar incluido. Además, también se puede obtener un efecto añadido con el empleo de un anestésico local de larga duración como la etidocaína o la bupivacaína (65). Aunque este modelo de dolor dental es apropiado para ensayos clínicos como los referenciados, estos estudios no tienen en cuenta la gran variabilidad que existe entre los pacientes en cuanto a su respuesta al procedimiento quirúrgico, a los efectos analgésicos del fármaco y a su sensibilidad para los efectos secundarios. En la mayoría de los estudios, la vía de administración más común es la vía oral a dosis fijas y, por tanto, la dosis exacta en mg/kg varía en función del índice de masa corporal (IMC). También pueden contribuir diferencias farmacocinéticas en la variabilidad de la respuesta.

## CONCLUSIONES

No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia analgésica del diclofenaco sódico respecto al ibuprofeno, aunque sí pudo observarse una mayor tendencia hacia la necesidad de más medicación suplementaria durante los 2 primeros días del postoperatorio en el grupo diclofenaco aunque sin adquirir significación estadística ( $p > 0.05$ ).

# Analgesic efficacy of diclofenac sodium versus ibuprofen following surgical extraction of impacted lower third molars

ESTELLER-MARTÍNEZ V, PAREDES-GARCÍA J, VALMASEDA-CASTELLÓN E, BERINI-AYTÉS L, GAY-ESCODA C. ANALGESIC EFFICACY OF DICLOFENAC SODIUM VERSUS IBUPROFEN FOLLOWING SURGICAL EXTRACTION OF IMPACTED LOWER THIRD MOLARS. MED ORAL PATOL ORAL CIR BUCAL 2004;9:444-53.

## ABSTRACT

*-Objective:* An evaluation is made of the analgesic efficacy of diclofenac sodium versus ibuprofen after impacted lower third molar surgery.

*-Study design:* The patients were randomly assigned to one of two groups (ibuprofen or diclofenac). The difficulty of third molar surgery, performed under local anesthesia, was assessed by the degree of inclusion involved. The recorded study variables were pain intensity and the need for rescue medication during one week. The recordings were made once a day at the same time, using a patient-completed questionnaire.

*-Results:* Eighty-one patients were finally included in the study (87.1%). The results were similar in the first 48 postoperative hours in both groups, though on the third day the diclofenac group tended to show higher pain scores – the differences being nonsignificant, however ( $p > 0.05$ ). This tendency was also reflected by an increased need for rescue medication and the consumption of a larger number of tablets in the diclofenac group.

*-Conclusions:* There were no statistically significant differences in analgesic efficacy between diclofenac sodium and ibuprofen, though the former was associated with an increased need for supplementary medication in the first two postoperative days ( $p > 0.05$ ).

**Key words:** Diclofenac sodium, ibuprofen, analgesic-antiinflammatory drugs, third molar surgery.

## INTRODUCTION

Pathology induced by impacted lower third molars is very common, and is attributable to a singular series of embryologic and anatomical circumstances. The resulting clinical manifestations usually led to extraction of the impacted tooth (1-4). The postoperative period is characterized by pain, trismus and inflammation as the most frequent complications (5,6). Accordingly, an ideal drug substance for administration after the surgical removal of an impacted lower third molar should alleviate pain, reduce inflammation and trismus, facilitate healing and cause no undesirable side effects (7).

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) have been shown to be effective for the management of mild to mode-

rate postoperative pain (8), and are often used in combination with opioids for the treatment of more severe pain (9,10). Most NSAIDs act primarily by inhibiting the enzyme cyclooxygenase (COX), thereby preventing local prostaglandin synthesis (11). Most of these drug substances inhibit both isoforms of the enzyme (i.e., COX-1 and COX-2), and specific action upon COX-1 is considered to be responsible for the undesirable effects associated with NSAIDs. The latter are even believed to exert central action, as suggested by the studies of Jurna and Brune (12).

Pain models designed for application in the context of clinical trials require the prior induction of sufficient background pain, a low placebo effect, a homogeneous study population, and good patient cooperation. Dental pain models meet many of these conditions (13). As a result, pain following the surgical extraction of impacted lower third molars has been widely used to explore the analgesic and antiinflammatory efficacy of many drugs. One of the main reasons why this particular pain model is widely used is that it allows the predictable development of pain and inflammation in young patients without systemic pathology, in whom the surgical extraction of impacted lower third molars is indicated (14).

Surgery of impacted lower third molars is known to cause more intense pain than any other oral surgical procedure (7). In effect, the surgical extraction of lower third molars induces postoperative pain peaking in intensity after 6 hours (15) – the level of pain reached being sufficient to discriminate the efficacy of different analgesic substances (13).

The aim of such clinical trials is to determine the efficacy of pain relief, with a description of the corresponding drug pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, and the definition of possible side effects attributable to the medication prescribed (13). The efficacy variables considered are pain intensity and relief, the estimation of total analgesia, the peak analgesic effect, and the start and duration of analgesic action (16). One of the most widely used pain-killing drugs is ibuprofen, which is currently used as positive control in most clinical trials of this kind. Due to the great number of analgesic-antiinflammatory drugs presently found on the market, and the reasonable doubts over which specific pharmacological group to be chosen for administration after the surgical extraction of third molars, we conducted a series of studies to compare the efficacy of different active drug substances versus ibuprofen.

In this context, diclofenac sodium is a well known NSAID that has been used for many years in Rheumatology, since it offers a good combination of efficacy and tolerance (17). Following surgical extraction of a third molar, diclofenac sodium has been shown to afford effective pain and inflammation control, as well as good patient tolerance (17). Double-blind placebo controlled studies have shown diclofenac to exert a dose-dependent analgesic effect (18), based on the inhibition of prostaglandin synthesis (19) – though it is admitted that other mechanisms of action may be involved, since high plasma beta-endorphin concentrations are known to intervene (20). The present study assesses the analgesic efficacy of diclofenac sodium in comparison with ibuprofen, following the surgical extraction of impacted lower third molars in the Service of Oral Surgery (Barcelona University Dental Clinic, Spain).

## PATIENTS AND METHOD

A protocol was designed to conduct a prospective, randomized double-blind controlled phase IV study involving the surgical extraction of an impacted lower third molar in each patient, following the obtainment of informed consent. All surgical interventions were carried out by three surgeons of similar experience between March 2000 and April 2001, in the context of the Master of Oral Surgery and Implantology (School of Dentistry of the University of Barcelona, Spain). The postoperative controls were in turn carried out by an independent examiner. All lower third molars were extracted under local anesthesia with 4% articaine and 1:100,000 adrenalin (Articaína-Inibsa®), using a standardized technique (21). The duration of surgery was defined as the time elapsed from mucosal incision to last suture placement.

The patients were randomly assigned to one of two groups, based on a 10-element random permutations table: (a) control (treated with ibuprofen) or (b) experimental group (treated with diclofenac sodium).

*-Inclusion criteria:*

- Age: 18-40 years
- Degree of dental inclusion between 5 and 7 according to the scales of Pell-Gregory and Winter (Figures 1 and 2)(22)
- Absence of systemic disease
- Absence of local clinical manifestations in relation to third molar inclusion
- Patient capacity to complete the questionnaires correctly

*-Exclusion criteria:*

- Surgical time in excess of 45 minutes
- Patient failure to comply with the prescribed medication
- Patient failure to present to the programmed postoperative control visits
- Patients with systemic disease
- Patients with blood dyscrasia or coagulation disorders
- Pregnant women
- Consumption of drugs of abuse
- Patients having taken some medication in the previous 24 hours

*-Treatment:*

• Antibiotic: amoxicillin 750 mg every 8 hours for 4 days

• Analgesic-antiinflammatory medication:

Ibuprofen 600 mg every 8 hours during 4 days

Diclofenac sodium 50 mg every 8 hours during 4 days

• Rescue analgesia: paracetamol/codeine 325/15 mg, two tablets as required

• Antiseptic: 0.12% chlorhexidine mouthrinse 3 times a day for 7 days

Treatment with the antibiotic and NSAID corresponding to each group was started on a prophylactic basis immediately after surgical extraction. The patients were instructed to take the medication with some food or drink, rather than under fasting conditions. Rescue analgesia was only to be used when the prescribed NSAID failed to afford good pain control in the hours following administration of the drug. The patients likewise received the questionnaires to be completed in the course of the following 7 days.

The following study variables were recorded:

(a) Pain intensity. The patients scored perceived pain on a 100-mm visual analog scale (VAS), the extremes of which corresponded to “absence of pain” and “worst pain imaginable”. The recordings were to be made between 21:00 and 23:00 p.m. during the 7 days after surgical extraction.

(b) Rescue medication. The patients were instructed to record the need for rescue medication (in terms of the number of tablets used) on a daily basis.

Postoperative controls were carried out after 48 hours and 7 days by an independent examiner unrelated to the study. At the control 48 hours after extraction, the postoperative course was assessed, and any complications were registered. In addition, patient instructions regarding correct medication were reinforced. The control visit after 7 days coincided with removal of the sutures and retrieval of the study questionnaires.

Statistical analysis

The statistical analysis of the results was made using the SPSS version 10 statistical package under Microsoft Windows (University of Barcelona license). The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilkes tests were applied to assess normal distribution of the variables. Comparison of the mean pain scores was carried out by analysis of variance (ANOVA) for repeat measures. Statistical significance was accepted for  $p < 0.05$ .

**RESULTS**

A total of 93 patients were operated upon, while 12 failed to comply with the inclusion criteria and were excluded from the study – i.e., 81 subjects were finally included to the effects of analysis (87.1%). The age range in both groups was between 18 and 35 years, with an average of 23.2 years (SD ± 3.9); 58.4% were females and 41.6% males. The sex distribution was similar in both groups. The variables relating to age, body weight and surgical time were likewise similar in both groups, as was the mean surgical extraction difficulty involved (between 5 and 7 on the scales of Pell-Gregory and Winter). As to the prescribed medication, 40 patients (49.4%) were assigned to diclofenac sodium, and 41 patients (50.6%) to the ibuprofen treatment arm of the study.

For each day and group, mean patient perceived pain was rated based on a 100-mm VAS. Accordingly, the first two recordings corresponding to the first 48 hours post-extraction showed similar mean scores for both groups: 41 and 37 mm the first day, and 26 and 27 mm the second day for diclofenac and ibuprofen, respectively (Figure 3).

However, normality testing (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilkes tests) detected irregularities regarding the normal distribution of this variable in each group and on each day. Thus, while the values recorded were similar in the first 48 postoperative hours, starting on day 3 the diclofenac group began to show higher pain scores – though without statistically significant differences ( $p > 0.05$ ), according to the results of the ANOVA for repeat measures.

This tendency towards increased pain intensity in the postoperative period in the diclofenac group was also reflected by an increased need for rescue medication and the consumption of

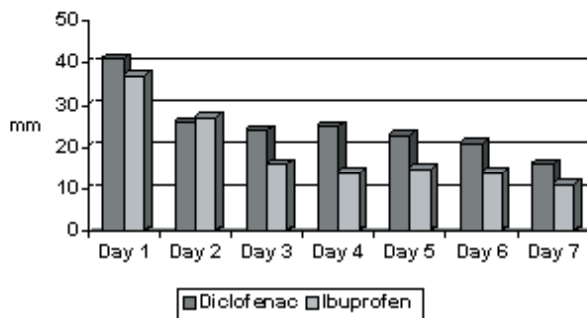


Fig. 1. Mean pain intensity referred by patients based on the visual analog scale (VAS).

Intensidad media de dolor referida por los pacientes en la escala analógica visual (VAS)

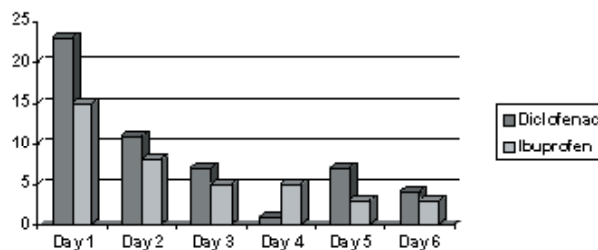


Fig. 2. Number of patients requiring rescue medication.

Número de pacientes que requirieron medicación de rescate

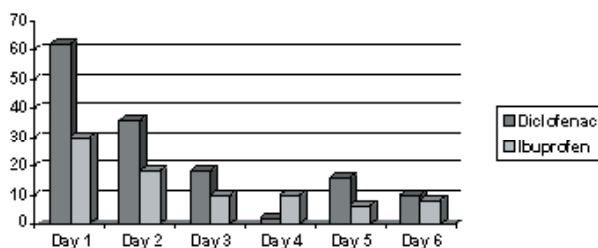


Fig. 3. Total number of rescue medication tablets required by the patients in each group.

Número de tabletas de rescate requeridas por los pacientes en cada grupo

a larger number of tablets in the diclofenac group, particularly in the first 48 hours – though here again the differences were not significant versus the ibuprofen group. On the first postoperative day the patients requiring rescue medication in the diclofenac group outnumbered those who did not.



Only one patient in the diclofenac group required 6 tablets a day during the first two days. The rest of the patients used 2-4 tablets a day during the 7 days of the study. In this sense, and has been mentioned above, while the patients administered diclofenac tended to require more rescue medication, there were no statistically significant differences with respect to the ibuprofen group ( $p>0.05$ ).

## DISCUSSION

One of the problems of evaluating the analgesic and antiinflammatory efficacy of a given drug is represented by the posology involved. In this context, the practice of initiating administration preoperatively is particularly controversial. The current tendency is to start treatment at an earlier stage than in the past, since it has been shown that postoperative pain can be avoided almost entirely through analgesic premedication (23). The prophylactic administration of analgesics has been used in clinical trials to assess postoperative pain, inflammation and oral aperture (24-26). In our case, and considering that the surgical extractions implied a degree of ostectomy due to the existing molar inclusion, it was to be assumed that none of the patients would be without postoperative pain. Hence, to a degree, medication was provided on a prophylactic basis – prior to the appearance of pain, and on ethical grounds.

Another important factor to be taken into account is the evaluation period. In effect, with the introduction of long-acting analgesics, prolonged observation periods have become necessary in the context of single-dose studies (27).

The severity of pain following the surgical extraction of lower third molars does not appear to be related to the type of incision performed, the magnitude of the ostectomy, or the need for dental sectioning – though some studies suggest that wound suturing does influence the appearance of pain (28), and it has been postulated that patient sex is the only factor that tends to be statistically significant in this context (29). This is in concordance with the results obtained in other studies which have shown women to refer greater pain based on VAS scoring after third molar surgery (30,31). Nevertheless, these results differ considerably from those obtained by Hansson et al. (32). The influence of patient sex upon postoperative pain levels is thus seen to be controversial, though it seems logical that the increased anxiety shown by women undergoing third molar surgery effectively may have some influence upon the postoperative course (33). In our case, 58.4% of the patients were females and 41.6% males, and the statistical analysis revealed no significant intra- or intergroup differences between sexes in terms of postoperative pain scoring ( $p>0.05$ ).

Few studies have analyzed and compared the analgesic efficacy of diclofenac sodium. The plasma peak of the drug is reached 1.5-2 hours after oral administration (34,35). Following the surgical extraction of impacted third molars, diclofenac sodium has been shown to afford effective control of the pain and inflammation, and patient tolerance is good (17). In addition to inhibiting prostaglandin synthesis in peripheral tissues, diclofenac interacts with the synthesis of nitric oxide and endogenous opioids in the central nervous system (36,37). Breivik et al. showed that when

diclofenac is combined with acetaminophen (paracetamol) with or without codeine, superior and more prolonged pain control is achieved, with fewer side effects, versus the administration of diclofenac alone, or of acetaminophen with or without codeine (38). This is only understandable if it is accepted that diclofenac and paracetamol possess different mechanisms of action upon the nociceptive nerve endings and at various neuroanatomical levels. The main problem of NSAIDs used to control postoperative pain is a decrease in renal function and the possibility of hemostatic complications (39). Moreover, diclofenac, in the same way as other NSAIDs, inhibits thromboxane (TXA<sub>2</sub>) production, reduces platelet aggregation, and increments bleeding – as has already been commented in the Introduction (40,41). At present, most clinical trials comparing the analgesic efficacy of different drugs make use of ibuprofen as reference substance, due to its analgesic capacity, good tolerability, and near total lack of complications or side effects when administered following third molar surgery (42-47). Our study did not include a placebo group, since inclusion of such a group would be questionable on ethical grounds, and prior studies moreover have already confirmed the efficacy of diclofenac (48) and ibuprofen (49,50) versus placebo in a dental pain model. In this context, soluble ibuprofen formulations afford faster analgesia than solid formulations (50).

Single-dose clinical trials have confirmed the analgesic efficacy of ibuprofen. The latter has been shown to exhibit a poor dose-dependent response in the control of dental pain when administering single doses of 100, 200 and 400 mg (51), and 400, 600 and 800 mg of ibuprofen (52), i.e., the response is unrelated to the dose administered.

Different studies have shown that the analgesic efficacy of ibuprofen does not increase with doses above 400 mg – probably as a consequence of an analgesic ceiling effect (42,52). In another study of the dose-dependent analgesic response of ibuprofen (53), the administration of low doses of the drug was seen to be insufficient to control postoperative pain – a 400 mg dose being preferable in view of the long duration of the analgesic effect obtained (49,54). Nevertheless, no significant relation has been demonstrated between the analgesic efficacy of ibuprofen and the pharmacokinetic characteristics of the drug (absorption, distribution, metabolization and excretion)(54), despite the fact that other authors have reported a correlation between pain intensity and the plasma concentrations of ibuprofen following single doses of 400, 600 and 800 mg (52). It has furthermore been shown that ibuprofen is found as a racemic mixture of R(-) and S(+) enantiomers; thus, it has been estimated that between 52-63% of the R(-) form undergoes stereospecific conversion to the S(+) form (55,56) - the antiinflammatory and analgesic activity of ibuprofen being thought to correspond exclusively to the S(+) enantiomer (57).

Nørholt (13) and Nørholt et al. (58) investigated whether the analgesic efficacy of ibuprofen can be assessed based on trismus, bite force and pressure algometry. These authors concluded that such functional parameters are related to the analgesic efficacy of ibuprofen. However, as was already pointed out by Mehlish (59), the above mentioned studies were fundamented on the biased starting hypothesis that pain is the cause underlying the



functional impotency – when it appears more logical to assume functional impotency to be a normal physiological response to traumatism (59).

It can therefore be considered that 400 mg of ibuprofen are sufficient to control the postoperative pain following impacted third molar surgery. On establishing statistical comparisons to contrast the analgesic efficacy of two drugs, the dose in question was found to be more effective than 150 mg of aceclofenac in the context of single-dose surveys (60). In our study we found no statistically significant differences in terms of the intensity of pain between 50 mg of diclofenac sodium and 600 mg of ibuprofen, though the patients in the diclofenac group showed a greater tendency to make use of supplementary medication in the first two days.

Due to the poor dose-response relation characterizing NSAIDs, a dose increment above the recommended dose would yield little in terms of increased analgesic action, while in contrast the incidence of adverse effects would grow. This limitation of the analgesics and of the available drug combinations generates a therapeutic dilemma, since a suboptimal dose must be prescribed in order to avoid the possible side effects that may appear. The traditional approach used to overcome this limitation is to combine the therapeutic dose of a NSAID with a minimum opioid dose, affording added analgesia without a parallel increase in adverse effects. However, no significant differences have been observed on adding 15 mg of codeine to 200 mg of ibuprofen (61), or on supplementing 300 mg of ibuprofen with 20 mg of codeine (62). Nevertheless, on adding 60 mg of codeine to 400 mg of ibuprofen, and although pain control failure was noted with the initial dose, increased analgesia was recorded during the subsequent three days – with only a modest increase in side effects (63). The combination of 10 mg of oxycodone with 400 mg of ibuprofen yielded added analgesia, though only in the earliest postoperative phases, when the R(-) enantiomer undergoes stereoeconversion to the S(+) form. The difference was not detectable beyond the first three hours after surgery (64). It should be pointed out that this added analgesic effect was obtained at the expense of a high rate of side effects at central nervous system level (drowsiness and vomiting). In order to avoid this, the achievement of preventive analgesia in the model of impacted third molar surgery is proposed. Furthermore, added analgesia can also be achieved by using a long-acting local anesthetic such as ethidocaine or bupivacaine (65).

Although the described pain model is appropriate for clinical trials such as those commented above, the latter do not take into account the great variability among patients in terms of their response to the surgical intervention, the analgesic actions of the drug and sensitivity to the associated side effects. In most studies, the approach used is fixed-dose administration via the oral route, and thus the exact dose in mg/kg body weight varies with the patient body mass index (BMI). Pharmacokinetic differences can also contribute to the observed variability in patient response.

## CONCLUSIONS

No statistically significant differences have been recorded in terms of the analgesic efficacy of diclofenac sodium with respect to ibuprofen, though an increased tendency to use more supplementary medication was observed during the two first days of the postoperative period in the diclofenac group; statistical significance was not reached, however ( $p>0.05$ ).

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Gay-Escoda C, Piñera M, Velasco V, Berini L. Cordales incluidos. Patología, clínica y tratamiento del tercer molar incluido. En: Gay-Escoda C, Berini Aytés L (eds.). Cirugía Bucal. Madrid: Ergon; 1999, p. 369-401.
2. Vericat A, Berini L, Gay-Escoda C. Criterios de extracción del tercer molar en relación con el apiñamiento incisivo mandibular. Arch Odontostomatol 2000;16:22-8.
3. Virgili AM, Berini L, Gay-Escoda C. Criterios de extracción de los terceros molares incluidos. Anales Odontostomatol 1996;1:27-35.
4. Ustrell JM, Gay-Escoda C. Revisión conceptual sobre el tercer molar. Ortod Esp 1990;31:211-7.
5. Ten-Bosch JJ, Van Goot AV. The interrelation of the post-operative complaints after removal of the mandibular third molar. Int J Oral Surg 1977;6:22-8.
6. Sáez-Cuesta U, Peñarocha-Diago M, Sanchís-Bielsa JM, Gay-Escoda C. Estudio del postoperatorio de 100 terceros molares mandibulares incluidos, en relación a la edad, el sexo, el tabaco y la higiene bucal. RCOE 1999;4:471-5.
7. Seymour RA, Walton JG. Pain control after third molar surgery. Int J Oral Surg 1984;13:457-85.
8. Moote C. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. Drugs 1992;44:14-30.
9. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. Br J Anaesth 1991;66:703-12.
10. Bushnell TG, Justins DM. Choosing the right analgesic. A guide to selection. Drugs 1993;46:394-408.
11. Brune K, Menzel-Soglowek S, Zeilhofer HU. Differential analgesic effects of aspirin-like drugs 1992;44:52-9.
12. Jurna I, Brune K. Central effect of the non-steroid anti-inflammatory agents, indometacin, ibuprofen, and diclofenac in C fibre-evoked activity in single neurons of the rat thalamus. Pain 1990;41:71-80.
13. Nørholt SE. Treatment of acute pain following removal of mandibular third molars: use of the dental pain model in pharmacological research and development of a comparable animal model. Int J Oral Maxillofac Surg 1998;27:6-41.
14. Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. Clin Pharmacol Ther 1976;20:241-50.
15. Szmyd L, Shannon IL, Mohnac A. Control of post-operative sequelae in impacted third molar surgery. J Oral Ther Pharmacol 1965;1:491-6.
16. Sriwatanakul K, Lasagna L, Cox C. Evaluation of current clinical trial methodology in analgesimetry based on experts' opinions and analysis of several analgesic studies. Clin Pharmacol Ther 1983;34:277-83.
17. Henrikson PA, Thilander H, Wähländer LA. Voltaren® as an analgesic after surgical removal of a lower wisdom tooth. Int J Oral Surg 1985;14:333-8.
18. Henrikson PA, Thilander H, Wähländer LA. Absorption and effect of diclofenac-sodium after surgical removal of a lower wisdom tooth. Curr Ther Res 1982;31:20-6.
19. Ku EC, Wasvary JM, Cash WD. Diclofenac sodium, a potent inhibitor of prostaglandin synthetase. Biochem Pharmacol 1975;24:641-3.
20. Martini A, Bondiolotti GP, Sacerdote P, Pierro L, Picotti GB, Paneral AE, Restelli L, Zancaner F, Mouza G. Diclofenac increases beta-endorphin plasma concentrations. J Int Med Res 1984;12:92-5.
21. Gay-Escoda C, Piñera Penalva M, Valmaseda Castellón E. Cordales incluidos. Exodoncia quirúrgica. En: Gay-Escoda C, Berini Aytés L (eds.). Cirugía Bucal. Madrid: Ergon; 1999, p. 414-56.
22. Gay-Escoda C, Piñera Penalva M, Velasco Vivancos V, Berini Aytés L. Cordales incluidos. Patología, clínica y tratamiento del tercer molar incluido. En: Gay-Escoda C, Berini Aytés L (eds.). Cirugía Bucal. Madrid: Ergon; 1999, p. 370-2.
23. Berini Aytés L, Gay-Escoda C. Profilaxis y tratamiento del dolor postoperatorio. In: Berini Aytés L, Gay-Escoda C (eds.). Anestesia odontológica. Madrid: Avances medico-dentales; 1997, p. 295-6.

24. Amin MM, Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55:448-51.
25. Gallardo F, Carstens M, Ayarza M. Analgesic and antiinflammatory effects of glucamethacin (a nonsteroidal antiinflammatory analgesic) after the removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:157-60.
26. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler D, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen, flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48:945-52.
27. Beaver WT, Forbes JA, Shackelford RW. A method for the 12-hour evaluation of analgesia efficacy in outpatients with postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 1983;3:23-7.
28. Van Gool AV, Ten Bosch JJ, Boering G. Clinical consequences of complaints and complications after removal of mandibular third molar. *Int J Oral Surg* 1977;6:29-37.
29. Fisher SE, Frame JW, Rout PG, McEntegart DJ. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *Br Dent J* 1988;164:351-4.
30. Seymour RA, Blair GS, Wyatt FAR. Postoperative dental pain and analgesic efficacy - Part I. *Br J Oral Surg* 1983;21:290-7.
31. Nørholt SE, Sindet-Pedersen S, Larsen U, Band U, Ingerslev J, Nielsen O, et al. Pain control after dental surgery: a double-blind, randomized trial of lornoxicam versus morphine. *Pain* 1996;67:335-43.
32. McQuay HJ, Carroll D, Guest PG, Robson S, Wiffen PJ, Juniper RP. A multiple dose comparison of ibuprofen and dihydrocodeine after third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993;31:95-100.
33. Feinmann C, Ong M, Harvey W, Harris M. Psychological factors influencing post-operative pain and analgesic consumption. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987;25:285-92.
34. Davis NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:184-213.
35. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988;35:244-85.
36. Björkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol: experimental studies in the rat. *Acta Anaesth Scand* 1995;39:1-44.
37. Gerra G, Ceresini G, Rastelli G, Butturini L, Vescovi PP. Effect of diclofenac on the opiate withdrawal syndrome. *G Clin Med* 1985;66:469-75.
38. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:625-35.
39. Irwin MG, Roulseon CJ, Jones RDM. Peri-operative administration of rectal diclofenac sodium. The effect on renal function in patients undergoing minor orthopedic surgery. *Eur J Anaesth* 1995;12:403-5.
40. Newman L. Upper gastrointestinal bleeding following major maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997;35:223-4.
41. Cambell WI, Kendrick R, Patterson C. Intravenous diclofenac sodium: does its administration before operation suppress postoperative pain? *Anaesthesia* 1990;45:763-6.
42. Winter I, Bass E, Recant B, Cahally JF. Analgesic activity of ibuprofen (Motrin) in postoperative oral surgical pain. *Oral Surg* 1978;45:159-67.
43. Giles AD. Analgesia following dental surgery: a comparison of Brufen and Distalgescic. *Br J Oral Surg* 1981;19:105-11.
44. Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, Pickvance N. Ibuprofen given pre- and post-operatively for the relief of pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1978;16:420-4.
45. Frame JW, Evans CRH, Flaum GR, Langford R, Rout PGJ. A comparison of ibuprofen and dihydrocodeine in relieving pain following wisdom teeth removal. *Br Dent J* 1989;166:121-4.
46. Gay-Escoda C, Planas ME, Donado M, Martínez JM, Artigas R, Torres F, et al. Analgesic efficacy of low doses of dexketoprofen in the dental pain model. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 1996;11:320-30.
47. Planas ME, Gay-Escoda C, Bagán JV, Santamaría J, Peñarocha M, Donado M. Oral metamizol (1 g and 2 g) versus ibuprofen and placebo in the treatment of lower third molar surgery pain: randomised double-blind multi-centre study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:405-9.
48. Bakshi R, Frenkel G, Dietlein G, Meurer-Witt B, Schneider B, Sinterhauf U. A placebo-controlled comparative evaluation of diclofenac dispersible versus ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery. *J Clin Pharmacol* 1994;34:225-30.
49. Seymour RA, Ward-Booth P, Kelly PJ. Evaluation of different doses of soluble ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34:110-4.
50. Seymour RA, Hawkesford JE, Weldom M, Brewster D. An evaluation of different ibuprofen preparations in postoperative pain third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:83-7.
51. Jain AK, Ryan JR, McMahan FG, Kuebel JO, Walters PJ, Noveck C. Analgesic efficacy of low-dose ibuprofen in dental extraction pain. *Pharmacotherapy* 1987;6:318-22.
52. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Therap* 1986;40:1-7.
53. Schou S, Nielsen H, Nattestad A, Hillerup S, Ritzau M, Branebjerg PE, et al. Analgesic dose-response relationship of ibuprofen 50, 100, 200 and 400 mg after surgical removal of third molars: a single-dose, randomized, placebo-controlled, and double-blind study of 304 patients. *J Clin Pharmacol* 1998;38:447-54.
54. Jones K, Seymour RA, Hawkesford JE. Are the pharmacokinetics of ibuprofen important determinants for the drug's efficacy in postoperative pain after third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997;35:173-6.
55. Lee EJD, Williams K, Day R, Graham G, Champion D. Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:669-74.
56. Geisslinger G, Schuster O, Stock KP, Loew D, Bach GL, Brune K. Pharmacokinetics of S(+) and R(-) ibuprofen in volunteers and first clinical experience of S(+) ibuprofen in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:493-7.
57. Adams SS, Bresloff P, Mson CH. Pharmacological differences between the optical isomers of ibuprofen; evidence for metabolic inversion of the (-) isomer. *J Pharm Pharmacol* 1976;28:256-7.
58. Nørholt SE, Aagaard E, Svensson P, Sindet-Pedersen S. Evaluation of trismus, bite force, and pressure algometry after third molar surgery: a placebo-controlled study of ibuprofen. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:420-7.
59. Mehlish DR. Evaluation of trismus, bite force, and pressure algometry after third molar surgery: a placebo-controlled study of ibuprofen (Discussion). *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56:427-9.
60. Seymour RA, Frame J, Negus TW, Hawkesford JE, Marsden J, Matthew IR. The comparative efficacy of aceclofenac and ibuprofen in postoperative pain after third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36:375-9.
61. Biles AD, Hill CM, Shepherd JP. A single dose assessment of an ibuprofen/codeine combination in postoperative dental pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:727-31.
62. Walton GM, Rood JP. A comparison of ibuprofen and ibuprofen-codeine combination in the relief of postoperative oral surgery pain. *Br Dent J* 1990;169:245-9.
63. Giles AD, Pickvance NJ. Combination analgesia following oral surgery: a double-blind comparison of ibuprofen, codeine phosphate and two combination ratios. *Clin Trial J* 1985;22:300-5.
64. Dionne RA. Additive analgesic effects of oxycodone and ibuprofen in the oral surgery model. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:673-8.
65. Dionne RA. Suppression of dental pain by the preoperative administration of fluribuprofen. *Am J Med* 1986;80:41-7.