

REVISTA ESPAÑOLA DE ORTODONCIA

# Estrategias farmacológicas en el dolor de origen dental (con especial énfasis en AINE e ibuprofeno arginina)

M<sup>a</sup>. CRISTINA NEVOT-GONZÁLEZ



M.C. Nevot-González

## RESUMEN

*El dolor es un problema de salud que afecta a cualquier persona y es una de las principales causas de consulta médica. El dolor bucodental también es muy frecuente y puede provocar abandono de tratamientos de mediana o larga duración. Los fármacos analgésicos más utilizados por los profesionales de la odontología para el alivio del dolor de origen odontológico son los antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno. Para aumentar la rapidez de su acción, se ha formulado la asociación con L-arginina, mejorando a su vez el perfil de seguridad del fármaco. Se presenta una breve revisión de la asociación ibuprofeno-arginina en relación a dolor dental.*

**Palabras clave:** Dolor dental. Dolor odontológico. Antiinflamatorios no esteroideos. Ibuprofeno. Arginina. Eficacia. Seguridad.

## Pharmacological strategies in pain of dental origin (with special emphasis in NSAIDs and ibuprofen arginine)

M.C. Nevot-González

## ABSTRACT

*Pain is a health problem that affects anyone and is one of the main causes of medical visits. Oral pain is also very common and can lead to the abandonment of medium or long-term treatments. The most used analgesic by dental professionals for the relief of dental pain are non-steroidal anti-inflammatory drugs such as ibuprofen. To increase the speed of its action, the association with L arginine, has been formulated, improving at the same time the safety profile of the drug. A brief review of ibuprofen-arginine in relation with dental pain is presented. (Rev Esp Ortod. 2021;51:14-8). Corresponding author: M<sup>a</sup>. Cristina Nevot-González, crisnevot@gmail.com*

**Key words:** Dental pain. Odontology. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ibuprofen. Arginine. Efficacy. Safety.

## INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que está asociado a daño tisular<sup>1</sup>. Se trata de un problema de salud que afecta a cualquier persona, independientemente de la edad, sexo y nivel sociosanitario, siendo una de las principales causas de consulta médica<sup>2</sup>. Se considera dolor agudo al que tiene una duración menor

de siete días, aunque en muchas ocasiones se prolonga hasta 30 días, mientras que el dolor crónico es el que tiene una duración superior a este tiempo<sup>2</sup>.

Las enfermedades bucodentales son las enfermedades no transmisibles más frecuentes en la población mundial, desde la infancia hasta la vejez. Pueden causar dolor, molestias, e incluso pueden menoscabar la calidad de vida

Unidad de Odontología Preventiva y Comunitaria, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

**Autor de correspondencia:**

M<sup>a</sup>. Cristina Nevot-González, crisnevot@gmail.com

y salud general del individuo que lo padece<sup>3</sup>. El dolor oral puede aparecer debido a problemas patológicos de origen oral, como durante el tratamiento de los mismos.

El dolor odontológico, tiene una prevalencia a nivel mundial, entre el 70% y el 90% de la población, independientemente de la edad<sup>4,6</sup>. Según la Encuesta Nacional de Salud en España (ENSE) del año 2017, el estado de la salud oral de los españoles mejora respecto a años anteriores, aunque siete de cada diez adultos tienen, en la actualidad, algún diente extraído u obturado, cuatro de cada diez son portadores de algún tratamiento protésico y y dos de cada diez tiene lesiones de caries no tratadas o gingivitis. En la población infantil, dos de cada diez tienen algún diente obturado y uno de cada diez tiene alguno extraído o con caries<sup>3</sup>. Además, la encuesta determinó que más de la mitad de las consultas odontológicas fueron revisiones, mientras que las visitas por tratamiento restaurador (obturaciones o endodoncias) representaron el 23,5% de las mismas, las exodoncias de algún diente el 1,2%, la colocación de algún tipo de prótesis el 11,5%, los implantes el 4,7% y los tratamientos de ortodoncia el 3,4%<sup>3</sup>. Solo el 26,7% de la población española conserva todas sus piezas dentales naturales<sup>3</sup>.

El dolor es uno de los principales motivos para que un paciente acuda al odontólogo, pero también para que dejen de acudir o abandonen tratamientos sin finalizar<sup>6</sup>. Uno de los tratamientos que producen más recelo al posible dolor durante el mismo, es el ortodóntico. Puede producir malestar, dolor sordo e hipersensibilidad en los dientes afectados. Esta incomodidad puede ser debido a la molestia dental inducida por el movimiento dental, aunque una definición más amplia podría referirse a cualquier sensación dolorosa durante el mismo, como podría ser, por ejemplo: úlceras en la mucosa, malestar de la lengua o lesiones gingivales causadas por la aparatología empleada<sup>1</sup>. Ese dolor es una de las principales razones para el abandono del tratamiento entre los pacientes sometidos a ortodoncia<sup>7</sup>.

El dolor tiene un origen físico en principio, pero en la percepción de este, tiene mucha importancia las experiencias previas, los miedos, e incluso la tipología psicológica de la persona. Las experiencias relacionadas con la emoción, la memoria y la cognición, son, actualmente, desconocidas en gran medida<sup>1</sup>.

## TIPOS DE DOLOR

La mayoría de los pacientes que acuden a la consulta dental, refieren odontalgias que, generalmente, son de carácter agudo. Sin embargo, el dolor de la musculatura temporomandibular y miofascial, junto a las neuralgias, se encuentran entre los distintos tipos de dolor crónico con

mayor incidencia<sup>6</sup>. Se ha de tener en cuenta la importancia de la influencia subjetiva de cada paciente en su experiencia del dolor<sup>5,6</sup>.

Por tanto, las algias orofaciales se pueden clasificar según su procedencia en dolor neurógeno (de origen vascular, neuralgias, herpes, etc.) o en dolor somático (debido a patología inflamatoria, traumática, degenerativa, etc.)<sup>5</sup>. También se puede clasificar en función de las estructuras implicadas, ya sea de origen dentario (dolor dentario, pulpar o periapical), de origen periodontal (periodontitis, absceso periodontal, gingivitis ulcerativa necrotizante y pericoronaritis) o por cirugía e implantología<sup>4,6</sup>.

El dolor secundario al tratamiento ortodóntico, es la consecuencia de la aplicación de la fuerza necesaria para mover los dientes. La microdeformación tisular (*microstrain*), que ocasiona la fuerza ortodóntica<sup>8</sup> ocasiona el desencadenamiento de distintos mecanismos de respuesta en el tejido periodontal y en la pulpa dental que son los responsables de iniciar el proceso doloroso<sup>1</sup>. El dolor producido por la aplicación de dicha fuerza alcanza su punto máximo el primer día del tratamiento para disminuir progresivamente hasta el quinto día de la intervención ortodóntica<sup>9</sup>, y la evidencia indica que en los pacientes sometidos a este tipo de intervenciones se generan además emociones negativas como la ansiedad<sup>1</sup>.

## IMPORTANCIA DEL CONTROL/ALIVIO DEL DOLOR

A pesar de que existe tratamiento farmacológico para el manejo del dolor, algunos pacientes seguirán presentando dolor de intensidad leve a moderada<sup>2</sup>. Si este dolor no se maneja de forma adecuada, provocará un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, además de aumentar el riesgo de cronificación<sup>2</sup>, porque el dolor que no se erradica conduce a un círculo vicioso que aumenta la intensidad de este y dificulta su tratamiento, por lo que es importante la administración precoz de un tratamiento efectivo y de acción rápida<sup>10</sup>. Además, se ha relacionado la rapidez en la disminución del dolor con la reducción de la necesidad de más medicación analgésica, lo que a su vez tiene implicaciones positivas en la seguridad del paciente<sup>11</sup>.

Cuando los dentistas generales y especialistas como los ortodoncistas, cirujanos orales, periodoncistas, etc. prescriben analgésicos en sus consultas, deben considerar la intensidad del dolor que siente el paciente, las propiedades farmacológicas del fármaco que van a administrar, el historial de enfermedad sistémica del paciente y las posibles interacciones con los fármacos que está tomando. Se ha demostrado que los analgésicos no opioides presentan un perfil seguro cuando se usan para el dolor dental agudo, y el riesgo general de estos medicamentos en odontología, es

bajo. Teniendo en cuenta la evidencia con respecto a la seguridad gastrointestinal y cardiovascular, el paracetamol, el ibuprofeno y el naproxeno parecen ser los fármacos no opioides más seguros<sup>12</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Las algias orofaciales tienen un componente de dolor agudo puntual que frecuentemente se puede aliviar con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<sup>6</sup>. De hecho, en la literatura existe suficiente evidencia que avala la eficacia analgésica de los AINE en el dolor odontológico, considerándose de primera línea en dolor leve-moderado<sup>4</sup>.

Los AINE reducen la producción de prostaglandinas al inhibir la ciclooxigenasa 1 (COX-1, conocida también como prostaglandina G/H sintasa 1) y la COX-2 con distintos grados de inhibición en cada uno de ellos<sup>12</sup>. En general, los AINE tienen efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético que es debido a la inhibición de la COX-2, mientras que la inhibición de la COX-1 es la responsable de los efectos secundarios como la gastropatía, nefropatía y alargamiento del tiempo de sangrado<sup>12</sup>. Los AINE mejoran el dolor dental no solo por medio de la inhibición de las prostaglandinas liberadas en el proceso inflamatorio, sino que también parece que pueden intervenir impidiendo el movimiento de los dientes<sup>1</sup>.

Los AINE se describen como una clase terapéutica, sin embargo presentan importantes diferencias en términos de seguridad gastrointestinal, cardiovascular, renal y hepática en función de si inhiben de forma más pronunciada a la COX-1 o a la COX 2<sup>13</sup>.

Para la elección del AINE más adecuado para el alivio del dolor dental se deberá considerar el balance beneficio-riesgo del fármaco elegido, y en este sentido el fármaco de elección es el ibuprofeno<sup>12</sup>.

El ibuprofeno es el primer AINE de venta libre (OTC) aprobado para su uso y en general se considera como el mejor tolerado, habiéndose utilizado para el alivio del dolor durante más de 30 años sin graves problemas para la salud<sup>2,14</sup>. Además, es uno de los fármacos más prescritos por los dentistas<sup>12</sup>.

## BREVE REVISIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA/FARMACODINAMIA DE LA ASOCIACIÓN IBUPROFENO-ARGININA

El ibuprofeno es un fármaco que actúa inhibiendo de forma no selectiva la COX1 y la COX2, aunque la inhibición de la COX-1 es 2,5 veces más potente que la inhibición de la COX-2<sup>15</sup>.

Se ha demostrado que existe una relación directa entre la máxima concentración de ibuprofeno y el efecto analgésico/antiinflamatorio<sup>11</sup>. El ibuprofeno en bajas dosis (hasta 1.200 mg/día) tiene efecto predominantemente analgésico, mientras que a dosis altas (hasta 2.400 mg/día) tiene efecto antiinflamatorio<sup>14</sup>. Después de administrarlo en forma oral, el ibuprofeno se absorbe a nivel gastrointestinal y su concentración máxima la alcanza entre 1,5 y 3 horas post-administración<sup>16</sup>.

Con el fin de conseguir una concentración sanguínea más elevada y una absorción más rápida y por lo tanto mayor rapidez en la respuesta clínica, se desarrolló la formulación de ibuprofeno con L-arginina<sup>16</sup>.

Una revisión de la farmacocinética de la asociación ibuprofeno-arginina en diferentes dosis ha demostrado que la arginina aumenta la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) en un 30-60% para la dosis de 200 y 400 mg respectivamente y el tiempo en que se alcanza la C<sub>máx</sub> (T<sub>máx</sub>) se reduce de 90 a 17 minutos con la dosis de 200 mg, de 64 a 25 min con la de 400 mg y de 55 a 21 minutos con la dosis de 600 mg<sup>10,16</sup>. De hecho, se observa que a partir de los cinco minutos de la administración de ibuprofeno-arginina, la concentración es superior a 30 µg/ml, suficiente para generar analgesia, lo que no ocurre con la formulación estándar de ibuprofeno, en la que esta concentración se alcanza a los 30 min<sup>10,16</sup>.

## EFICACIA EN DOLOR DENTAL

La eficacia del ibuprofeno en el alivio del dolor dental se ha constatado en diversos estudios realizados con el modelo de cirugía del tercer molar, tanto en su formulación estándar como en combinación con arginina.

En una comparación directa entre ibuprofeno-arginina (200-400 mg) y la formulación estándar de ibuprofeno (200-400 mg) en 500 pacientes con dolor dental posquirúrgico se demostró que la eficacia analgésica de la combinación era superior a la formulación estándar, tanto en la intensidad del dolor como en el tiempo necesario para mejorarlo. De esta forma, el tiempo necesario para el alivio del dolor fue de 32 y 31 minutos con las dosis de 200 y 400 mg de ibuprofeno-arginina y de 64 y 58 minutos con 200 y 400 mg de ibuprofeno estándar ( $p < 0,05$ )<sup>17</sup>. Estos resultados fueron confirmados por otros estudios similares<sup>18</sup>.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y cruzado se realizó para valorar la eficacia analgésica de la dosis de 400 mg de ibuprofeno-arginina administrada tanto de forma preventiva (precirugía) como en poscirugía<sup>19</sup>. En este estudio se incluyeron 30 pacientes a los que se les realizó extracción quirúrgica bilateral del tercer molar en

dos cirugías separadas por dos semanas. En la primera visita un grupo fue tratado con ibuprofeno-arginina una hora antes de la cirugía y placebo dos horas después y el otro grupo con placebo previo e ibuprofeno-arginina posterior. En la segunda intervención se invirtió el orden. De esta forma, el paciente actuaba como control de sí mismo. Los resultados demostraron que tanto si se administraba ibuprofeno-arginina antes como después de la cirugía, las puntuaciones de dolor eran muy bajas, se necesitó menos medicación de rescate y más tarde, demostrando de esta forma la eficacia de la asociación ibuprofeno-arginina en el dolor postextracción dental<sup>19</sup>.

También se ha comparado la eficacia de la asociación ibuprofeno-arginina con la de naproxeno administrado de forma profiláctica 15 minutos antes de la extracción del tercer molar impactado, y en ambos grupos de tratamiento se observó una mayor eficacia analgésica comparado con la obtenida en los pacientes tratados con placebo, mientras que la eficacia entre ambos grupos de tratamiento activo fue similar<sup>20</sup>.

En una revisión sistemática de la eficacia de distintas formulaciones de ibuprofeno se comprobó que, en los estudios dentales, la dosis de 200 mg de ibuprofeno-arginina era igual de eficaz que la dosis de 400 mg de ibuprofeno estándar en el inicio rápido del alivio del dolor<sup>11</sup>.

Un metaanálisis realizado para valorar la eficacia de los AINE en el manejo de los pacientes con dolor dental postodontodencia que presentaban previamente dolor prequirúrgico demostró que el ibuprofeno 600 mg es más eficaz que el placebo a las seis horas posteriores a la cirugía, y que la combinación de ibuprofeno 600 mg + paracetamol 100 mg no es distinta que la dosis sola de ibuprofeno en el control del dolor a las seis horas<sup>21</sup>.

Otro metaanálisis realizado para valorar la eficacia de los analgésicos en el alivio del dolor por tratamiento ortodontista indicó que el dolor, valorado en una escala visual analógica (EVA), se redujo con ibuprofeno en  $-1,10$  (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]:  $-1,49$  a  $-0,71$ ),  $-1,63$  (IC 95%:  $-2,2$  a  $-0,95$ ) y  $-1,34$  (IC 95%:  $-2,12$  a  $-0,55$ ) a las 2, 6 y 24 h de su administración ( $p < 0,001$  en todos los casos)<sup>22</sup>.

También se ha valorado la eficacia del ibuprofeno en la prevención del dolor después de un implante dental quirúrgico. A los pacientes se les administró, una hora antes de la cirugía, 600 mg de ibuprofeno o placebo, y se permitió además el uso de medicación de rescate con 750 mg de paracetamol. La valoración del dolor se realizó con la escala EVA después de 1, 6, 12, 24, 48 y 72 horas de la intervención. Los resultados demostraron que los pacientes a los que se les administró ibuprofeno presentaron unos valores de EVA significativamente más bajos que los tratados con placebo (ibuprofeno:  $0,30 \pm 0,57$ ; placebo:

$1,14 \pm 1,07$ ;  $p < 0,001$ ) en todos los controles. Además, también necesitaron menos medicación de rescate<sup>23</sup>.

## TOLERABILIDAD/SEGURIDAD

Los AINE son los fármacos más utilizados para el manejo del dolor, ya sea de tipo inflamatorio, agudo (cefalea, dolor posquirúrgico, fracturas) o crónico (artritis reumatoide, osteoartritis y gota)<sup>24</sup>. Sin embargo, el uso de estos fármacos también tiene sus riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y renales<sup>10,24</sup>.

Los AINE inhiben las COX a nivel sistémico reduciendo el dolor, pero también lo hacen a nivel de la mucosa gástrica inhibiendo la COX-1, que es la enzima mediadora de la producción de prostaglandinas reparadoras de la mucosa gástrica<sup>10</sup>. Se ha observado que existe otro mecanismo protector de la mucosa gástrica, mediado por el óxido nítrico (ON), cuya acción es vasodilatadora y estabilizadora de la barrera defensiva gástrica, liberando moco y bicarbonato y estimulando los procesos reparadores<sup>10</sup>. En este sentido, cabe destacar que la arginina es el precursor fisiológico del ON, por lo que favorece la reparación de la mucosa gástrica<sup>10</sup>.

La arginina unida a ibuprofeno facilita la absorción intestinal del ibuprofeno comparado con la absorción observada después de la administración de ibuprofeno solo, sin modificar el resto de los parámetros cinéticos del ibuprofeno, por lo que este conserva sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias<sup>10</sup>. Esto se ha podido comprobar en estudios realizados en pacientes con distintos tipos de dolor, incluyendo el dolor dental<sup>10</sup>. Además, la formulación de ibuprofeno con arginina mejora el perfil de seguridad del ibuprofeno, sobre todo a nivel gastrointestinal<sup>10</sup>, demostrado incluso con endoscopia gástrica<sup>25</sup>.

Los efectos gastrointestinales observados con ibuprofeno son dependientes de la dosis. Así, su uso a las dosis de  $\leq 1.200$  mg/día (dosis OTC) y durante un tiempo máximo de 10 días se ha asociado a un bajo riesgo de efectos gastrointestinales<sup>26</sup>. En un estudio realizado para valorar la tolerabilidad gastrointestinal de ibuprofeno, paracetamol y aspirina a las dosis OTC (hasta 1.200 mg/día con ibuprofeno y hasta 3.000 mg/día con aspirina y paracetamol) en las indicaciones más frecuentes para el alivio del dolor, durante 1-7 días de tratamiento, se observó que el ibuprofeno es el fármaco que produjo menos efectos gastrointestinales (11,5%), comparado con aspirina (18,5%) y con paracetamol (13,1%)<sup>27</sup>. Además, la incidencia de efectos gastrointestinales con ibuprofeno fue la más baja tanto en los pacientes con historia previa de problemas gastrointestinales como sin ella<sup>27</sup>.

Por lo que respecta a la función renal, la evidencia disponible indica que el ibuprofeno no altera la función renal

cuando se administra a dosis superiores de las habituales (más de 1.200 mg/día) y por periodos prolongados en pacientes sin alteraciones renales previas<sup>28-30</sup>.

En general, a las dosis recomendadas para el alivio del dolor dental moderado, 1.200 mg/día, se ha observado un riesgo muy bajo de efectos adversos gastrointestinales, renales o cardiovasculares comparado con otros AINE<sup>12</sup>.

## CONCLUSIONES

El dolor odontológico es uno de los más frecuentes en la población. Uno de los efectos secundarios más frecuentes en el tratamiento ortodóntico es el dolor debido a las fuerzas aplicadas, así como por las lesiones secundarias a la aparatología. Por esta razón, un buen control del dolor permite un confort para el paciente y una reducción de los abandonos durante el mismo. Una posible forma de tratamiento habitual de estas molestias o dolor, es con AINE. En estos casos, la asociación de arginina e ibuprofeno se ha utilizado para mejorar de forma más rápida la analgesia que produce el ibuprofeno sin perder las propiedades antihipertensivas y antiinflamatorias.

La arginina acelera la absorción intestinal del ibuprofeno, produciendo un efecto analgésico más rápido. Además, la arginina incrementa la síntesis de ON, que protege la mucosa gástrica, reduciendo de esta forma su toxicidad a nivel gastrointestinal. Su eficacia en el alivio del dolor, incluido el dolor dental, se ha demostrado en diversos estudios. El perfil de eficacia y seguridad de la asociación ibuprofeno-arginina lo convierten en un fármaco importante en el arsenal terapéutico del tratamiento del dolor dental.

## BIBLIOGRAFÍA

- Long H, Wang Y, Jian F, Liao LN, Yang X, Lai WL. Current advances in orthodontic pain. *Int J Oral Sci.* 2016;8(2):67-75.
- Pérez-Cajaraville J. Ibuprofen arginate for rapid-onset pain relief in daily practice: A review of its use in different pain conditions. *J Pain Res.* 2021;14:117-26.
- Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE), 2017. Serie informes monográficos. SALUD BUCODENTAL [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [consultado: junio 2021]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE\\_Salud\\_bucodental.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE_Salud_bucodental.pdf)
- Nevot-González MC, Muñoz-Bollas V. Ibuprofeno-arginina en el abordaje del dolor odontológico. *Rev Esp Ortod.* 2019;49(2):90-5.
- Díez-García MA, Arteagoitia-Calvo I. Dolor odontológico. Prevención y tratamiento. *Farm Prof.* 2004;18(9):38-42.
- Migueláñez Medrán BC, Goicoechea García C, López Sánchez A, Martínez-García MA. Dolor orofacial en la clínica odontológica. *Rev Soc Esp Dolor* 2019; 26(4):233-42.
- Shenoy N, Shetty S, Ahmed J, Shenoy K A. The pain management in orthodontics. *J Clin Diagn Res.* 2013 Jun;7(6):1258-60.
- Ferguson DJ, Wilcko MT. Tooth Movement Mechanobiology; Toward a Unifying Concept. In: Bhavna Shroff Ed. *Biology of Orthodontic Tooth Movement.* Springer. 2016:13-44.
- Artés-Ribas M, Arnabat-Dominguez J, Puigdollers A; Analgesic effect of a low Level Laser Therapy (830-nm) in orthodontic treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;86.
- Novalbos Reina J, Abad Santos F. La arginina mejora la eficacia y seguridad del ibuprofeno. *AFT.* 2006;4(1):23-34.
- Moore RA, Derry S, Straube S, Ireson-Paine J, Wiffen PJ. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain.* 2014;155(1):14-21.
- Kim SJ, Seo JT. Selection of analgesics for the management of acute and postoperative dental pain: a mini-review. *J Periodontal Implant Sci.* 2020;50(2): 68-73.
- Varrassi G, Pergolizzi JV, Dowling P, Paladini A. Ibuprofen safety at the golden anniversary: Are all NSAIDs the same? A narrative review. *Adv Ther.* 2020;37(1): 61-82.
- Rainsford KD. Fifty years of ibuprofen: advancing pain and fever management. *Int J Clin Pract Suppl.* 2013;(178):1-2.
- Schwier N, Tran N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin therapy for the treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2016;9(2):17.
- Cattaneo D, Clementi E. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen arginine. *Curr Clin Pharmacol.* 2010;5(4):239-45.
- Mehlich DR, Ardia A, Pallotta T. A controlled comparative study of ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(8):904-11.
- Black P, Max MB, Desjardins P, Norwood T, Ardia A, Pallotta T. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy, onset of action, and tolerability of ibuprofen arginate and ibuprofen in postoperative dental pain. *Clin Ther.* 2002;24(7):1072-89.
- Lau SL, Chow RL, Yeung RW, Samman N. Pre-emptive ibuprofen arginate in third molar surgery: a double-blind randomized controlled crossover clinical trial. *Aust Dent J.* 2009;54(4):355-60.
- Borea G, Monopoli R, Colantoni A. Ibuprofen arginine vs naproxen sodium as prophylactic oral treatment of pain due to dental surgery. A randomised double-blind double-dummy placebo-controlled multicentre study. *Clin Drug Invest.* 1996;11(Suppl 1):33-40.
- Smith EA, Marshall JG, Selph SS, Barker DR, Sedgley CM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for managing postoperative endodontic pain in patients who present with preoperative pain: A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2017;43(1):7-15.
- Cheng C, Xie T, Wang J. The efficacy of analgesics in controlling orthodontic pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):259.
- Pereira GM, Cota LO, Lima RP, Costa FO. Effect of preemptive analgesia with ibuprofen in the control of postoperative pain in dental implant surgeries: A randomized, triple-blind controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent.* 2020;12(1):e71-e78.
- Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events. *Am J Manag Care.* 2013;19(14 Suppl):s267-s272.
- Gallego-Sandín S, Novalbos J, Rosado A, Gisbert JP, Gálvez-Múgica MA, García AG, et al. Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions. *Dig Dis Sci.* 2004;49(9):1538-44.
- Moore N, Scheiman JM. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. *Postgrad Med.* 2018;130(2):188-99.
- Rampal P, Moore N, van Ganse E, Le Parc JM, Wall R, Schneid H, et al. Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the-counter doses. *J Int Med Res.* 2002;30(3):301-8.
- Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, an acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 1991;325:87-91.
- Bonney SL, Northington RS, Hedrich DA, Walker BR. Renal safety of two analgesics used over the counter: ibuprofen and aspirin. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40:373-77.
- Cummings DM, Amadio P, Nettle S, Freedman M. Office-based evaluation of renal function in elderly patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Am Board Fam Prac.* 1988;1:77-80.