



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

EDSON LUIZ CETIRA FILHO

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS (DOR, EDEMA E
TRISMO) E QUALIDADE DE VIDA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS
MOLARES MANDIBULARES SOB DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE
ANALGESIA PREEMPTIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

FORTALEZA – CE

2021

EDSON LUIZ CETIRA FILHO

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS (DOR, EDEMA E TRISMO) E
QUALIDADE DE VIDA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES
MANDIBULARES SOB DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE ANALGESIA
PREEMPTIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Odontologia da Faculdade de
Farmácia, Odontologia e Enfermagem da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial à obtenção do grau de Mestre.

Área de Concentração: Clínica Odontológica

Orientador: Prof. Dr. Fábio Wildson Gurgel Costa.

FORTALEZA – CE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- C38a Cetira Filho, Edson Luiz.
Avaliação de parâmetros clínicos (dor, edema e trismo) e qualidade de vida em cirurgias de terceiros molares mandibulares sob diferentes estratégias de analgesia preemptiva: revisão sistemática e ensaio clínico randomizado / Edson Luiz Cetira Filho. – 2021.
116 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Fábio Wildson Gurgel Costa.
1. Terceiro molar. 2. Analgesia. 3. Anti-inflamatórios não esteroides. 4. Terapia com luz de baixa intensidade. 5. Qualidade de vida. I. Título.

CDD 617.6

EDSON LUIZ CETIRA FILHO

**AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS (DOR, EDEMA E TRISMO) E
QUALIDADE DE VIDA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES
MANDIBULARES SOB DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE ANALGESIA
PREEMPTIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da
Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dr. Fábio Wildson Gurgel Costa (Orientador)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Francisco Samuel Rodrigues Carvalho
Universidade Federal do Ceará *Campus Sobral*

Prof. Dr. Tácio Pinheiro Bezerra
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

**“O que precisamos é de mais pessoas especializadas no impossível.” (Theodore
Roethke)**

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Inicialmente, agradeço a Deus por todas as oportunidades que me concedeu, pela saúde, paz e força que tem me feito levantar a cada dia em busca de meus sonhos e, principalmente, por ter me concedido uma família a qual me orgulho e agradeço todos os dias, e amigos que sempre me fizeram superar as dificuldades.

Ao meu pai Edson Luiz Cetira (*in memoriam*) e minha mãe Maria do Socorro Mendes Dodt Cetira, a quem devo tudo o que hoje sou, por formarem meu caráter e me darem o discernimento quanto à vida! Obrigado por me ensinarem a lutar e batalhar com determinação e perseverança na busca de meus sonhos!

Às minhas irmãs Lívia e Bárbara que sempre foram refúgio de amor e conselhos! Que sempre nos ajudemos e nos apoiemos nos bons e nos maus momentos! Obrigado por sempre se fazerem presentes em minha vida!

À minha esposa Julianne Coelho Cetira, a quem eu devo um agradecimento especial por todos esses quase 10 anos de convivência, os quais sempre me apoiou e me deu forças para que eu conseguisse alcançar todos os meus sonhos. Seu amor e seu apoio foram fundamentais para hoje eu concretizar mais esse sonho! Ao meu filho Júlio Coelho Cetira, meu amado Julinho, que sempre me dá força e esperança em dias melhores! Agradeço também à família que ganhei ao casar-me, meus sogros, cunhadas e tias! Muito Obrigado!

Agradeço a todos os meus tios em especial (Luiz, João, Geraldo, Paulo, Pedro, Fernando) e minhas tias em especial (Helena, Norma, Amélia, Aparecida, Amanda) que sempre me apoiaram e me estimularam a seguir em frente nessa caminhada da vida profissional e pessoal. Agradeço, também, aos meus primos Geraldo Flamarion e Pedro Augusto pelas palavras e apoio de sempre!

Quero também agradecer de modo especial, ao meu orientador Prof. Fábio Wildson, pessoa na qual tenho muito apreço e gratidão! O Prof. Fábio sempre se mostrou disposto a nos ensinar e promover nosso crescimento! Inúmeros aprendizados durante o mestrado, e muitos ainda não de vir no doutorado! Muito obrigado por todos os

ensinamentos, principalmente aqueles que não se encontram nos livros e em metodologias científicas! E, hoje, além de um Professor Orientador, tenho um amigo!

Ao grande amigo Paulo Goberlânio pela ajuda não somente na estatística do trabalho, nem somente na banca de pré-defesa. Mas, por sempre me apoiar, incentivar, ensinar e ser inspiração! Minha gratidão a você é muito grande! Obrigado por tudo!

Por fim, mas não menos especial, quero agradecer a Profa. Andreia Silvia Walter de Aguiar, minha querida “Madrinha”, pessoa na qual nem sei expressar ou mensurar a gratidão que eu tenho a ela! Desde a época da graduação, passando pela residência, orientou-me e direcionou-me aos caminhos da busca de superar os desafios, sejam eles acadêmicos ou da vida! Obrigado, também, por ceder-me o uso de seu aparelho de laserterapia de baixa intensidade! Obrigado por tudo!

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Ceará e ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia por ter me proporcionado a possibilidade de realizar o mestrado e por toda ajuda durante todo o decorrer do curso.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Odontologia, que estiveram me orientando nessa jornada e sempre se fizeram presentes quando necessário.

Aos professoras Rafael Linard, Andreia Aguiar e Paulo Goberlânio por suas contribuições valiosas na banca de pré-defesa. Além disso, aos professores Samuel Carvalho e Tácio Bezerra pelas excelentes contribuições na banca de defesa.

Aos professores do Curso de Odontologia da UNINASSAU, por todo o companheirismo nos dias de trabalho e que me deram a oportunidade de iniciar na carreira docente.

Aos professores do Curso de Odontologia da UNICHRISTUS, por todo o companheirismo nos dias de trabalho e que me deram a oportunidade de aprender mais e mais a cada dia.

Aos amigos diretores da Associação Brasileira de Odontologia (ABO-CE), na pessoa do Presidente Bonifácio Neto, obrigado por todos os ensinamentos e desafios superados.

Ao Prof. Manoel Mello e Ricardo Franklin, por tudo o que aprendi na época da residência em CTBMF e que até hoje fazem parte da minha rotina profissional, e que me ajudou bastante no decorrer do mestrado.

Ao residente do serviço de Cirurgia BucoMaxiloFacial do HUWC/UFC, Ícaro Girão, que me ajudou no que foi preciso durante a pesquisa.

Aos acadêmicos Alan Costa, Giselle, Thays Alane, Lucas, Tales e Carolina que me ajudaram bastante e foram de fundamental importância em todo o decorrer da minha pesquisa, agradeço em especial pela ajuda de vocês.

Aos funcionários da Faculdade de Odontologia, por ajudar no decorrer da minha pesquisa tanto na clínica, como no laboratório da PPGO/UFC.

Aos amigos de graduação Bianca Palhano, Caroline Salema, Débora Torquato, Marcella Lima, Pedro Fernandes, Sabrina Saldanha, e amigos de infância Pedro Ivo e Manoel Filho, agradeço a companhia e apoio de todos durante todos esses anos.

Essa pesquisa recebeu suporte financeiro de número 427620/2018-0 do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (MTC/CNPq No. 28/2018). Além disso, Dr. Edson Cetira recebeu bolsa de estudos pelo CNPq e o Dr. Fábio Wildson recebeu bolsa de produtividade em pesquisa do CNPq - categoria 2.

Por fim, agradecer a todos os voluntários que fizeram parte dessa pesquisa e que contribuíram com o desenvolvimento da ciência.

RESUMO

Nos últimos anos, ensaios clínicos envolvendo diferentes protocolos de analgesia preemptiva (AP) em cirurgias para a remoção de terceiros molares inferiores têm sido publicados, sendo escassos estudos que avaliaram estratégias farmacológicas associadas ou não à fotobiomodulação com laserterapia de baixa intensidade (LBI). Portanto, esta dissertação possui dois capítulos que objetivaram, respectivamente: 1) realizar uma revisão sistemática com meta-análise de estudos primários para investigar a eficácia da AP com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) sobre eventos inflamatórios (dor, edema e trismo) pós-operatórios em cirurgias de terceiros molares mandibulares; 2) avaliar parâmetros clínicos e qualidade de vida em pacientes submetidos a remoção cirúrgica de terceiros molares mandibulares sob diferentes estratégias de AP. No capítulo 1, uma revisão sistemática cadastrada na plataforma PROSPERO sob o número CRD42019128579 foi realizada de acordo com as recomendações do guia PRISMA. De um total de 2.903 artigos, 31 (n = 2.184 pacientes) foram selecionados. Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés, mas exibiram alta heterogeneidade metodológica. A AP na remoção de terceiros molares reduziu os escores de dor, especialmente nas primeiras seis horas (n = 151, p <0,001, IC95% = -2,81 a -0,97). Em resumo, a maioria dos AINEs apresentou bons resultados para o controle de eventos inflamatórios, com redução dos escores dor e redução do consumo médio de medicação de resgate. Porém, estudos clínicos mais homogêneos e bem delineados são necessários para determinar uma possível associação entre os AINEs e a eficácia do tratamento para eventos inflamatórios. No capítulo 2, foi realizado um ensaio clínico de boca-dividida, randomizado, bifatorial, triplo cego, controlado, com voluntários que necessitaram da remoção bilateral dos terceiros molares mandibulares. Quarenta indivíduos foram randomizados e alocados a receber, 1 hora antes da cirurgia, nimesulida 100mg ou placebo, com subgrupos de LBI. Foram avaliados desfechos clínicos (dor, edema e trismo) e impacto sobre a qualidade de vida (OHIP-14). Os picos de dor ocorreram 6 horas após a cirurgia no grupo placebo e após 8 horas no grupo nimesulida. No grupo placebo, o emprego do LBI proporcionou escores médios de dor significativamente menores do que o subgrupo sem LBI após 4 horas (p=0,009) e 6 horas (p=0,048) da exodontia. No grupo nimesulida a análise multifatorial demonstrou que esse AINE, independente do uso ou não de LBI (p=0,065), reduziu significativamente os escores médios de dor após 4 horas (p=0,045). Quanto ao edema, a medida Ang-Ceo mostrou um menor valor após sete dias (p=0,037) e um menor

efeito cumulativo ($p=0,036$) no grupo placebo associado ao uso do LBI. Além disso, análise estatística multifatorial evidenciou um efeito direto do LBI ($p=0,047$) na redução da média de escores de insatisfação global da qualidade de vida independente da associação com nimesulida ($p=0,519$) após sete dias. Concluiu-se que o uso preemptivo de nimesulida retardou apenas o pico de dor. O LBI reduziu edema e trismo, e contribuiu em uma melhor avaliação da qualidade de vida. O benefício da associação de ambas as estratégias não foi superior ao uso isolado de LBI.

Palavras-chave: Terceiro molar, Analgesia, Anti-inflamatórios não esteroides, Terapia com luz de baixa intensidade, Qualidade de vida, Ensaio clínico.

ABSTRACT

In the last years, clinical trials involving different preemptive analgesia (PA) protocols in surgeries for the removal of lower third molars have mainly investigated clinical parameters, with few studies evaluating pharmacological strategies associated or not with photobiomodulation with low intensity laser therapy (LLT). Therefore, this dissertation has two chapters that aimed, respectively: 1) to carry out a systematic review with meta-analysis of primary studies to investigate the effectiveness of PA with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on inflammatory events (pain, edema, and trismus) postoperative in mandibular third molar surgeries; 2) to evaluate clinical parameters and quality of life in patients undergoing surgical removal of mandibular third molars under different PA strategies. In chapter 1, a systematic review registered on the PROSPERO platform under the number CRD42019128579 was carried out according to the recommendations of the PRISMA guide. Of a total of 2,903 articles, 31 (n = 2,184 patients) were selected. All studies had a low risk of bias but showed high methodological heterogeneity. The PA in the removal of third molars reduced pain scores, especially in the first six hours (n = 151, $p < 0.001$, 95% CI = -2.81 to -0.97). In summary, most NSAIDs show good results for the control of inflammatory events, with reduced pain scores and reduced mean consumption of rescue medication. However, more homogeneous and well-designed clinical studies are needed to determine a possible association between NSAIDs and the effectiveness of treatment for inflammatory events. In chapter 2, a randomized, bifactorial, triple-blind, controlled, randomized, split-mouth clinical trial was conducted with volunteers who required bilateral removal of the third mandibular molars. Forty individuals were randomized and allocated to receive, 1 hour before surgery, 100mg nimesulide or placebo, with LLT subgroups. Clinical outcomes (pain, edema, and trismus) and impact on the quality of life (OHIP-14) were evaluated. The pain peaks occurred 6 hours after surgery in the placebo group and after 8 hours in the nimesulide group. In the placebo group, the use of LLT provided mean pain scores significantly lower than the subgroup without LLT after 4 hours ($p = 0.009$) and 6 hours ($p = 0.048$) of extraction. In the nimesulide group, the multifactorial analysis demonstrated that this NSAID, regardless of the use or not of LLT ($p = 0.065$), significantly reduced the mean pain scores after 4 hours ($p = 0.045$). As for edema, the Ang-Ceo measure showed a lower value after seven days ($p = 0.037$) and a lesser cumulative effect ($p = 0.036$) in the placebo group associated with the use of LLT. In

addition, a multifactorial statistical analysis showed a direct effect of the LLT ($p = 0.047$) on the reduction of the mean scores of global dissatisfactions with quality of life regardless of the association with nimesulide ($p = 0.519$) after seven days. It was concluded that the preemptive use of nimesulide only delayed the peak of pain. The LLT reduced edema and trismus, and contributed to a better assessment of quality of life. The benefit of the association of both strategies was not superior to the isolated use of LLT.

Keywords: Third molar; Analgesia; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Low-Level Light Therapy; Quality of life; Clinical trial.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i> (Sociedade Americana de Anestesiologistas)
AP	Analgesia preemptiva
ATP	Adenosina Trifosfato
COX	Ciclo-oxigenase
AINE	Anti-inflamatórios Não-Estereoidais
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> (Padrões consolidados de relatórios de ensaios)
DOSS	<i>Dentistry & Oral Sciences Source</i> (Odontologia e Fontes de Ciências Orais)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Comida e Drogas)
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> (Gradação da Qualidade da Evidência e Força de Recomendação para Tomada de Decisão em Saúde)
INR	<i>International normalized reason</i> (Razão normalizada internacional)
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i> (Amplificação de luz por emissão estimulada de radiação)
LBI	Laser de baixa intensidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LLT	<i>Low intensity laser therapy</i> (Laser de baixa intensidade)
MAStARI	<i>Meta-Analysis of Assessment and Review Instrument</i> (Instrumento de Avaliação e Revisão de Meta-análises)
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
NRS	<i>Numerical rating scale</i> (Escala de avaliação numérica)

NSAID	<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> (Anti-inflamatórios Não-Estereoidais)
OHIP	<i>Oral Health Impact Profile</i> (Perfil de impacto na saúde bucal)
PA	<i>Preemptive analgesia</i> (Analgésia preemptiva)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises)
PROSPERO	<i>Prospective Register of Systematic Reviews</i> (Registro Prospectivo de Revisões Sistemáticas)
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RoB	<i>Risk of Bias</i> (Risco de viés)
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> (Espécies reativas de oxigênio)
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> (Pacote Estatístico para as Ciências Sociais)
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (Fator de necrose tumoral)
VAS	<i>Visual analogue scale</i> (Escala visual analógica)
3MI	Terceiros molares inferiores

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO GERAL	16
II. OBJETIVOS	19
III. CAPÍTULOS	20
CAPÍTULO 1	22
Uso preemptivo de anti-inflamatórios não-esteroidais orais para alívio de eventos inflamatórios (dor, edema e trismo) após remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores: uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados placebo-controlados.....	22
CAPÍTULO 2	64
Comparação de estratégias de analgesia preemptiva envolvendo fotobiomodulação com laser de baixa intensidade e nimesulida sob desfechos clínicos e qualidade de vida em cirurgias de terceiros molares inferiores: um ensaio clínico randomizado, boca-dividida, bifatorial, controlado.....	64
IV. CONCLUSÃO GERAL	100
REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL	101
ANEXOS	104

I. INTRODUÇÃO GERAL

A dor, especialmente a de origem odontogênica, constitui-se como um desafio em relação ao seu controle, bem como um considerável problema de saúde, já que uma parcela considerável de indivíduos busca por atendimento odontológico com vistas à resolução de tal complicação (HARGREAVES, 2011; O'HARE et al., 2019). Diversos ensaios clínicos, especialmente aqueles envolvendo pacientes submetidos a cirurgia para remoção de terceiros molares, têm sido conduzidos no intuito de identificar estratégias farmacológicas adequadas para controle da dor inflamatória pós-operatória (COSTA et al., 2015; POUCHAIN et al., 2015; ALBUQUERQUE et al., 2017).

A cirurgia para remoção de terceiros molares constitui-se um procedimento frequentemente realizado em Odontologia (MARTIN et al., 2005; O'HARE et al., 2019), estando associado a variados graus de dor pós-operatória (BENEDIKTSDOTTI et al., 2004; MOLLER et al., 2005). A remoção de terceiros molares mandibulares pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, particularmente durante os primeiros dias pós-operatórios, devido a intensidade da dor experimentada bem como pelos eventos inflamatórios relacionados (COLORADO-BONNIN et al., 2006; LIU et al., 2019). Uma grande proporção de pacientes geralmente necessita do uso de drogas analgésicas após esse procedimento cirúrgico, visto que 50%, em média, relata dor de moderada a severa antes do uso de medicação analgésica de resgate (FORBES, 1991; AVERBUCH e KATZPER 2003; SAITO et al., 2012). Em virtude disso, pesquisas envolvendo novos fármacos a serem submetidas à avaliação pela *Food and Drug Administration* (FDA) utilizam o modelo clínico de extração de terceiros molares para estudo da dor devido sua adequada e bem-estabelecida reprodutibilidade (AVERBUCH e KATZPER, 2003).

Além de dor, as complicações pós-operatórias mais comumente relacionadas à remoção de terceiros molares inferiores são o trismo e o edema decorrentes do processo inflamatório local (O'HARE et al., 2019). Apesar de uma técnica cirúrgica adequada, seguindo todos os padrões operatórios recomendados, com mínima manipulação tecidual, o processo inflamatório pós-operatório pode ser controlado, mas não prevenido apenas com tais medidas (KAYA et al., 2019).

Reconhece-se que a resposta inflamatória é mediada por prostaglandinas e a síntese destas é iniciada pela liberação de ácido araquidônico a partir dos fosfolípidos de membrana celular. A conversão subsequente de ácido araquidônico em prostaglandinas é

catalisada pelas ciclooxigenases, o que confere papel de destaque para os Anti-inflamatórios Não-Estereoidais - AINE (LIPSKY, 1999; ALBUQUERQUE et al., 2017). Acredita-se que a COX-1 seja responsável pela resposta prostanóide inicial ao estímulo inflamatório, enquanto que a COX-2 torna-se o principal participante na síntese de prostanóides durante o progresso do processo inflamatório de modo geral (GILROY et al., 1998). Atualmente, sabe-se que a COX-2 também é expressa constitutivamente em alguns tecidos; as prostaglandinas derivadas da COX-1 também participam da inflamação; Redução de COX-1 não é suficiente para evitar toxicidade gastrointestinal (MITCHELL e WARNER, 1999; BJARNASON et al., 2018). Com a descoberta da COX-3, observou-se que esta participa dos eventos finais do processo inflamatório não produzindo prostanóides pró-inflamatórios, diferentemente das outras isoformas de COX (WILLOUGHBY et al., 2000; ALBUQUERQUE et al., 2017).

Estudos prévios publicados demonstraram que a Nimesulida tem eficácia quando comparada com outro AINE de baixa potência, como o Ibuprofeno, na redução da dor, como no trabalho de POUCHAIN et al., 2015. Além disso, os AINEs não seletivos à COX, de modo geral têm uma série de efeitos adversos, como náusea, gastrite e alergias.

Além do uso de AINE, tem-se advogado o emprego isolado de laserterapia na modulação dos eventos inflamatórios decorrentes da remoção cirúrgica de terceiros molares. A terapia com laser de baixa intensidade (LBI), quando aplicadas em células, promovem efeitos fotoquímicos, fotofísicos, fotobiológicos, a partir da transformação da energia dos fótons em adenosina trifosfato (ATP) (BARBOSA et al., 2010; KOPARAL et al., 2018). Em consequência dessa terapia e processo relacionado, ocorre estimulação da célula, aumento na produção de ATP mitocondrial e proliferação celular, o que alivia o estresse oxidativo e preserva componentes celulares, exercendo importante promoção de efeitos anti-inflamatórios (LIM et al., 2012; ASUTAY et al., 2018). Áreas irradiadas com LBI aumentam o consumo de oxigênio, conseqüentemente, o transporte de elétrons é elevado, potencializando a síntese de ATP pelas células. Assim, há o aumento da atividade relativa Oxidase do Citocromo C (Cox, do inglês “*cytochromo c oxidase*”) em canais mitocondriais (AMAROLI et al., 2018). A interação luz-mitocôndria também aumenta a produção de ROS (*Reactive oxygen species* - Espécies reativas de oxigênio) nas mitocôndrias. As ROS são conhecidas principalmente por terem redução molecular univalente e serem agentes tóxicos à célula, dando origem à radicais livres de alto potencial reativo, como o ânion superóxido (O_2^-) e o peróxido de hidrogênio (BARATTO

et al., 2011). Essas moléculas são catalisadas por enzimas, como a fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH), advindas da redução univalente do O_2 (BARBOSA et al., 2010; LIM et al., 2012). Além da possibilidade da molécula O_2^- colaborar na formação de íons hidroxila (OH^-), o radical livre do nitrogênio poderá reagir com o radical livre do óxido nítrico (NO^-), gerando uma espécie reativa do nitrogênio potencialmente reativa, conhecida como peroxinitrito (BARBOSA et al., 2010).

Tais evidências reforçam a importância de se realizarem novas investigações sobre possíveis benefícios clínicos do LBI, empregado de forma isolada ou combinado ao uso de nimesulida, em estratégias preemptivas para alívio dos eventos inflamatórios pós-operatórios (notadamente dor, edema e trismo) em cirurgias para remoção de terceiros molares retidos que usualmente estão relacionados a um trauma operatório maior a depender da realização ou não de ostectomia e/ou odontosseção. Portanto, é mister a sumarização da evidência a cerca do uso preemptivo de AINE frente a tais procedimentos cirúrgicos. Além disso, esse tópico também se constitui como um campo fértil para estudos envolvendo a qualidade de vida desses pacientes no período pós-operatório seguinte à realização do procedimento cirúrgico. Nesse cenário, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura e um ensaio clínico randomizado abordando o uso preemptivo de nimesulida, associada ou não ao LBI, em cirurgias para remoção de terceiros molares inferiores.

II. OBJETIVOS

Geral

Avaliar parâmetros clínicos inflamatórios (dor, edema e trismo) e qualidade de vida entre diferentes estratégias de analgesia preemptiva envolvendo a remoção de terceiros molares mandibulares retidos.

Específicos

1. Sumarizar a evidência científica da ação pré-operatória de AINE sobre parâmetros inflamatórios (dor, edema e trismo) relacionados a cirurgias para remoção de terceiros molares mandibulares;
2. Avaliar a severidade de eventos clínicos inflamatórios (dor, edema e trismo) pós-operatórios quando do uso preemptivo de 100mg de nimesulida combinada ou não ao LBI, em cirurgias para a remoção de terceiros molares inferiores;
3. Comparar a severidade de eventos clínicos inflamatórios (dor, edema e trismo) pós-operatórios entre diferentes protocolos de analgesia preemptiva em cirurgias para a remoção de terceiros molares inferiores;
4. Avaliar a qualidade de vida de pacientes submetidos a diferentes protocolos de analgesia preemptiva envolvendo, de forma isolada ou combinada, nimesulida e LBI.

III. CAPÍTULOS

A presente dissertação está baseada no Artigo 46 do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará que regulamenta o formato alternativo para dissertações de Mestrado e teses de Doutorado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou coautoria do candidato (ANEXO 1 e 2). Por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, o projeto de pesquisa referente ao trabalho desenvolvido no capítulo 2 foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará, tendo sido aprovado (Número: 3.358.496) (ANEXO 3) e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki aprovada em 2013 num evento sediado em Fortaleza-CE, em que a Associação Médica Mundial flexibilizou o uso do placebo em pesquisas clínicas (SCHLEMPER JUNIOR, 2014). Desta forma, a tese é composta por dois capítulos, conforme descrito abaixo:

Capítulo 1: Uso preemptivo de anti-inflamatórios não-esteroidais orais para alívio de eventos inflamatórios (dor, edema e trismo) após remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores: uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados placebo-controlados.

O presente artigo foi submetido, aceito e encontra-se *in press* na revista “*Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*” (ISSN 1010-5182; fator de impacto 1,252) sob o título “*Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for inflammatory events (pain, edema, and trismus) relief after surgical removal of lower third molars: a systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials.*” (disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.01.016>).

Capítulo 2: Comparação de estratégias de analgesia preemptiva envolvendo fotobiomodulação com laser de baixa intensidade e nimesulida sob desfechos clínicos e

qualidade de vida em cirurgias de terceiros molares inferiores: um ensaio clínico randomizado, boca-dividida, bifatorial, controlado.

O presente artigo será submetido à publicação na revista “*Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*” (ISSN 0278-2391; fator de impacto 1,642) (ANEXO 5).

CAPÍTULO 1

Journal of Cranio-Maxillofacial
Surgery


Volume 48, Issue 3, March 2020, Pages 293-307



Review

Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: A systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials

Edson Luiz Cetira Filho ^a, Francisco Samuel Rodrigues Carvalho ^b  , Paulo Goberlânio de Barros Silva ^c, Daniel Almeida Ferreira Barbosa ^d, Karuza Maria Alves Pereira ^a, Thyciana Rodrigues Ribeiro ^e, Fábio Wildson Gurgel Costa ^f

[Show more](#) [Share](#)  [Cite](#) <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.01.016>[Get rights and content](#)

CAPÍTULO 1

Title Page

Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for inflammatory events (pain, edema, and trismus) relief after surgical removal of lower third molars: a systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials.

Edson Luiz Cetira Filho^a, Francisco Samuel Rodrigues Carvalho^b, Paulo Goberlânio de Barros Silva^c, Daniel Almeida Ferreira Barbosa^d, Karuza Maria Alves Pereira^a, Thyciana Rodrigues Ribeiro^e, Fábio Wildson Gurgel Costa^f.

^a Postgraduate Program in Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

^b Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Federal University of Ceará Campus Sobral, Sobral, CE, Brazil

^c UNICHRISTUS, Postgraduate Program in Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

^d Paulo Picanço University, Postgraduate Student, Postgraduate Program in Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

^e Division of Patients with Special Needs, Department of Clinical Dentistry, Postgraduate Program in Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

^f Division of Oral Radiology, Department of Clinical Dentistry, Postgraduate Program in Dentistry, Federal University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

Corresponding Author: Fábio Wildson Gurgel Costa. Rua Monsenhor Furtado, 1273 - Rodolfo Teófilo – Fortaleza – Ceará – Brasil. Postal code: 60430-355

Tel: +55 85 3366-8232/ 99103219

Email: fwildson@yahoo.com.br

Funding: None.

Conflicts of interest: None declared.

ABSTRACT

Purpose: Investigate the effectiveness of preemptive analgesia with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for inflammatory events (pain, edema, and trismus) relief after surgical removal of third molars.

Materials and Methods: A two-phase PROSPERO-registered systematic review (CRD42019128579) was conducted following the PRISMA statements. Detailed individual search strategies for each of the following databases were performed: PubMed, Scopus, Web of Science, COCHRANE, LILACS, and DOSS. A gray literature search was also carried out and included Google Scholar (limited to the first 50 most relevant articles), OpenGrey, and ProQuest information sources. The search included all articles published on or before March 27, 2019, with no time restrictions, studies not written in languages using a Latin (Roman) alphabet were excluded using the following terms (DeCS/MeSH) or combinations: Molar, Third; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Analgesia; Preoperative Period; Pain Management.

Results: From a total of 2,903 articles, 31 (n= 2,184 subjects) were selected. All studies presented a low risk of bias (Joanna Briggs Institute criteria) but exhibited high heterogeneity of methods. 10 studies were selected for meta-analysis. Preemptive analgesia in the removal of third molars reduces average pain scores especially in the first six hours after surgery (n=151, p<0.001, IC95% = -2.81 to -0.97). Preemptive analgesia in the removal of third molars reduces the average consumption of medication and the number of patients who needed it without interfering in the average time for their first consumption.

Conclusion: In summary, the most NSAIDs shows good results for inflammatory events (pain, edema, and trismus), with reduction of average pain scores and reduction of the average consumption of rescue medication. But more homogeneous and well-delineated clinical studies are necessary to determine a possible association between NSAIDs and treatment effectiveness for inflammatory events.

Keywords: Molar, Third; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Analgesia; Preoperative Period; Pain Management.

1. INTRODUCTION

Preemptive analgesia is considered a therapy whose objective is to prevent peripheral and central sensitization, attenuating (or ideally preventing) the postoperative amplification of the pain sensation (Kelly et al., 2001; Demirbas et al., 2019). In order to define preemptive analgesia in this context, it is necessary to observe three parameters: establishment of the level of postoperative analgesic efficacy, knowledge about the possibility of inhibition of anti-inflammatory mediators in the postoperative period and assurance that the tissue injury associated with post- is available for the analgesic (Kelly et al., 2001; Kissin, 2000).

The preemptive analgesia as a therapeutic modality has shown controversial results due to the variety of drugs evaluated and the lack of methodological standard (surgical size, type of anesthesia and drug administration regimen). Thus, the clinical applicability of preemptive analgesia use in surgical extraction of the third molar requires further studies (Gutta et al., 2013; Favarini et al., 2018).

The pain management is usually dependent on a variety of analgesic drugs that are divided into 3 major classes: non-opioid drugs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs]), opioids, and adjuvants (antidepressants, anticonvulsants, and local anesthetics). NSAIDs are the most common analgesics used after surgical tooth extractions, either alone or in combination with other drugs. (Au et al., 2015; Iqbal & Shetty, 2019)

The nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most widely used medication for pain relief after third molar removal (Demirbas et al., 2019). Common NSAIDs such as ibuprofen inhibit both cyclooxygenase (COX) enzyme isoforms (COX-1 and COX-2). In contrast, selective COX-2 inhibitors only inhibit the COX-2 isoform, thereby avoiding the adverse gastrointestinal events associated with COX-1 inhibition, as confirmed by meta-analyses of randomized controlled trials (RCTs) (Moore et al., 2013; Jarupongprapa et al., 2013). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), when administered pre-operatively, can be absorbed and distributed to oral tissues before the initiation of surgical trauma, thus ensuring a blockade of arachidonic acid pathway, with subsequent reduction in the occurrence of post-operative swelling, trismus, discomfort and pain (Savage & Henry, 2004).

The third molar surgery is widely performed by oral maxillofacial surgeons (Demirbas et al., 2019). If the impacted third molar teeth are in an abnormal position, they should be evaluated for extraction. This can be determined only after clinical and radiological

examinations, also following the possible complaints of the evaluated patient (Mojša et al., 2017; Demirbas et al., 2019).

The third molar extraction has been extensively used to analyze the efficacy of pain management medications (O'Hare et al., 2019). This frequent surgical procedure causes fast-onset mild to severe pain in most patients (Brucoli et al., 2019). Furthermore, most of these extractions are made under local anesthesia, which facilitates pain assessment (Morrison et al., 2000). The surgical removal of impacted third molars is one of the most frequently performed procedures in oral surgery and afterwards complications such as post-operative pain, swelling and trismus may occur (Blondeau & Daniel, 2007; Akinbade et al., 2019). Postoperative pain after the surgical extraction of third molar teeth can be quite annoying for patients and can negatively affect their quality of life. For the surgeon, pain control can sometimes be quite difficult. Although many factors are involved in pain formation, many of these are associated with the inflammatory process occurring as a result of surgical trauma (Demirbas et al., 2019).

The prostaglandins are presumed to be primary mediator of acute postsurgical inflammatory changes, these patients, therefore are ideal clinical subjects to study the effect of anti-inflammatory agents on sequelae of teeth extractions such as pain, edema and trismus (Morrison et al., 2000; Brucoli et al., 2019). In this context, pre-emptive analgesia is used as a pharmacological strategy for the management, reduction, or even prevention of postoperative pain related to dental procedures. This strategy of pain control has been studied widely in recent decades (Costa et al., 2015).

Therefore, the main goal of this systematic review was to evaluate by a systematized review of the literature about the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents as preemptive analgesics administered orally in third-molar surgeries and to evaluate the outcome of their clinical effectiveness by means of meta-analysis.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Protocol and registration

This systematic review was carried out according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist (Moher et al., 2009). The protocol was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under registration number CRD42019128579.

2.2. Search information and search strategy

A systematic review was performed to answer the following question: "Does the preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce postoperative inflammatory events (pain, edema, and trismus) in surgical removal of third molars?" elaborated using the PICOS strategy:

1. Population(P): subjects that underwent third molar surgery.
2. Intervention(I): preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs in surgeries for third molar removal.
3. Control(C): placebo or another active drug for pain relief.
4. Outcome(O): postoperative inflammatory events (pain, edema, and trismus) relief.
5. Study design(S): randomized clinical trials.

Appropriate truncations and word combinations were selected and adapted for each database search. Additional information on the search strategies is provided in Appendix A, which can be found in the supplemental data in the online version of this article. The software EndNote X8® (Thompson Reuters, New York, NY) was used to manage all references, removing duplicate hits.

2.3. Eligibility criteria

2.3.1. Inclusion criteria

This systematic review included randomized clinical trials comparing any preemptively administered oral NSAID with placebo or another active drug for pain relief in surgical procedures for removing third molars under local anesthesia, with patient self-report of pain evaluated by visual analogue scale (VAS), categorical scale or numerical rating scale (NRS).

2.3.2. Exclusion criteria

The following exclusion criteria adopted in this investigation: (1) literature reviews, (2) case reports, (3) letters to the editor, (4) clinical observations, (5) author's personal opinions, (6) book chapters, (7) meeting abstracts, (8) drugs not classified as NSAIDs, (9) NSAIDs administered only after removing third molars, (10) studies of experimental pain, (11) NSAIDs not orally administered, (12) studies that dealt with the administration of NSAIDs in patients with established acute pain, (13) third molar surgeries under general anesthesia, (14) studies using preemptive analgesia protocols other than NSAID, (15) studies that did not report the type of NSAID, and (16) studies not written in languages using a Latin (Roman) alphabet.

2.4. Information sources

Detailed individual search strategies for each of the following databases were performed: PubMed, Scopus, Web of Science, COCHRANE, LILACS, and DOSS. A gray literature search was also carried out and included Google Scholar (limited to the first 50 most relevant articles), OpenGrey, and ProQuest information sources. The search included all articles published on or before March 27, 2019, with no time restrictions.

2.5. Study selection

The selection was completed in two phases. In phase 1, two reviewers (ELCF and FSRC) independently reviewed the titles and abstracts of all electronic database citations. Phase 1 was performed using a web application for systematic reviews (Rayyan®, Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar) (Ouzzani et al., 2016). Articles that did not appear to meet the inclusion criteria were excluded. In phase 2, the same reviewers independently applied the inclusion criteria to the full texts of the articles. One examiner (FWGC) critically assessed the reference list of selected studies. Any disagreement in the first or second phase was resolved when the two authors reached an agreement. When they did not reach a consensus, the third and fourth authors (FWGC and TRR) participated in the final decision. The statistical analysis was performed by PGBS.

2.6. Data collection process

One author (ELCF) extracted data from the selected studies. A second author (FSRC) cross-checked all the obtained information. Any disagreements between the two authors were discussed until its complete resolution. A third author (FWGC) made the final decision when the two authors failed to reach an agreement.

2.7. Data items

The following information was recorded from the selected studies: (1) publication year; (2) methodological design; (3) participants (sample size, sex and age); (4) drugs; (5) measurement periods (pain, edema and trismus); (6) duration of surgery; (7) consumption of rescue medication (amount, number of patients and time for first consumption) and (8) outcomes of interest for the systematic review.

2.8. Risk of bias in individual studies

Risk of bias will be assessed independently by two review authors (E.L.C.F. and F.S.R.C.). Any disagreement between them over the risk of bias items will be resolved through discussion with a third reviewer (F.W.G.C.). It will be considered the Joanna Briggs Institute critical appraisal checklist for randomized controlled trials (Tufanaru et al., 2017), as follows: 1) Was true randomization used for assignment of participants to

treatment groups?; 2) Was allocation to treatment groups concealed?; 3) Were treatment groups similar at the baseline?; 4) Were participants blind to treatment assignment?; 5) Were those delivering treatment blind to treatment assignment?; 6) Were outcomes assessors blind to treatment assignment?; 7) Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?; 8) Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?; 9) Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?; 10) Were outcomes measured in the same way for treatment groups?; 11) Were outcomes measured in a reliable way?; 12) Was appropriate statistical analysis used?; 13) Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?

The Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI) was used to assess the risk of bias (RoB) of the included studies. The RoB was based on studies with similar methodologies, ranging from 'high' (when the study had a 'yes' score of less than 49%), to 'moderate' (50-69%), to 'low' (70% or more) (Haas et al., 2016). RevMan Software (Review Manager, version 5.3, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) was used to generate the RoB summary, with adaptation for the MAStARI tool questions.

2.9. Meta-analysis

For the meta-analysis of quantitative data, the means, standard deviation and sample size of the cited studies were extracted and the mean outcomes of pain scores were taken in the periods of 1h, 6h, 24h, 48h and 72h after the extraction, as well as the average time for consumption of the first rescue medication and total consumption of rescue medication. For the meta-analysis of categorical data, the frequency of patients in the placebo and intervention groups who required preemptive analgesia were extracted and analyzed. In both cases, heterogeneity test and random-effects meta-analysis were performed using RevMan® software ($p < 0.05$).

2.10. Quality of evidence

The quality of evidence was evaluated using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach, which is based on the reliability with which an estimate of effect or association reflects the item being assessed (Schünemann et al., 2013). The GRADE profiler summarized the evidence quality using the GRADE pro-GDT software (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>). Depending on the

importance of some aspects (study design, RoB, consistency, directness, heterogeneity, precision, publication bias, and others reported by studies included in the systematic review), the quality of the evidence could be downgraded by one or two levels for each aspect.

3. RESULTS

3.1. Study selection

A total of 2,903 articles was initially found in the six main electronic databases. After duplicate removal, the titles and abstracts of 1,454 articles were screened, and 43 potentially relevant studies were selected for full-text reading. No articles were selected from the gray literature (Google Scholar, ProQuest, and OpenGrey). The 43 studies were read for eligibility assessment according to the inclusion criteria. Eight studies were excluded because not have at least one NSAID in their study groups and four studies were excluded because the drugs were not classified as NSAIDs. In the end, 31 studies met the inclusion criteria and were considered for this systematic review. (Fig. 1)

3.2. Study characteristics

The 31 selected studies related to different populations: United States of America (Dionne et al., 1978; Dionne et al., 1983; Liashek et al., 1987; Sisk & Grover, 1990), United Kingdom (Hill et al., 1987), Finland (Hyrkas, 1994; Al-Sulkhun et al., 2012), Canada (Dupuis et al., 1988), Hong Kong (Cheung & Rodrigo, 1992; Chiu et al., 2005; Lau et al., 2009), Italy (Borea et al., 1996), South Korea (Jung et al., 2005), Japan (Aoki et al., 2006), Fiji Islands (Morse et al., 2006), Turkey (Pektas et al., 2007; Akbulut et al., 2014; Kaplan & Eroglu, 2016; Cigerim & Eroglu, 2018), Poland (Kaczmarzyk et al., 2010), Brazil (Araújo et al., 2012; Avelar et al., 2012; Liporaci Junior, 2012; Lisboa & Pilatti, 2013; Simone et al., 2013; Costa et al., 2015; Albuquerque et al., 2017), Mexico (Orozco-Solis et al., 2016), Switzerland (Lustenberger et al., 2011), India (Shah et al., 2012), Bulgaria (Neychev et al., 2017). They amounted to 2,184 participants, with age (mean) 24.0 years. All patients underwent third molar removal surgery with the use of preemptive analgesia with NSAIDs.

3.3. Risk of bias within individual studies

In general, the included studies showed low RoB, with 75% of the studies classified as low RoB and 25% showing moderate RoB for both the articles included in the meta-analysis (Fig. 2) and those of the systematic review itself (Fig. 3). Regarding the

individual issues of the MASTARI tool, a high RoB was observed for the blind outcome assessors for the issue of treatment assignment question, and an uncertain RoB was attributed to the true randomization used to designate participants to the treatment groups - meta-analysis studies (Fig. 4) and systematic review studies (Fig. 5).

3.4. Results of individual studies

The researched studies were published in the period from 1978 through 2018 (Table 1) and included a total of 2,184 participants, among them 784 men and 1,110 women, with a mean age ranging from 18.1 to 30.1 years, showing that all the participants were young adults.

Most of the studies dealt with randomized, double-blinded, and placebo controlled clinical trials. The study design four authors used the split-mouth model (Sisk & Grover, 1990; Lustenberger et al., 2011; Araújo et al., 2012 and Costa et al., 2015). As for the blinding some authors did not characterize their study on this point (Hyrkas, 1994 and Araújo et al., 2012), and some authors characterized their study in single blind (Jung et al., 2005 and Pektas et al., 2007) and triple blind (Araújo et al., 2012; Costa et al., 2015 and Albuquerque et al., 2017).

Lidocaine (2%) was the basic anesthetic used by most authors (Hill et al., 1987; Sisk & Grover, 1990; Cheung & Rodrigo, 1992; Hyrkas, 1994; Chiu et al., 2005; Jung et al., 2005; Aoki et al., 2006; Morse et al., 2006; Lau et al., 2009; Araújo et al., 2012; Liporaci Junior, 2012; Al-Sulkhun et al., 2012; Orozco-Solis et al., 2016) and the vasoconstrictor most used in the anesthetic solution was epinephrine 1:100,000 (Sisk & Grover, 1990; Borea et al., 1996; Jung et al., 2005; Araújo et al., 2012; Lisboa & Pilatti, 2013; Akbulut et al., 2014; Kaplan & Eroglu, 2016; Orozco-Solis et al., 2016; Neychev et al., 2017; Albuquerque et al., 2017; Cigerim & Eroglu, 2018). Dionne et al. (1978), Dionne et al. (1983), Liashek et al. (1987), Shah et al. (2012), Simone et al. (2013) and Asadi et al. (2017) did not disclose the anesthetic solution used. The NSAIDs used by the authors were celecoxib, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, dexketoprofen trometamol, diflunisal, tenoxicam, diclofenac sodium, rofecoxib, talniflumate, meloxicam, ampiroxicam, lornoxicam, nimesulide, etodolac, etoricoxib, paracetamol and naproxen sodium. The sedation was used in two studies (Dionne et al., 1978 and Dionne et al., 1983).

The mean duration of surgery ranged from 9.27 to 30.9 minutes. Most of the studies divided the number of patients homogeneously between the study groups, but others did

not, having different numbers of patients per group, such as the articles of Hyrkas (1994), Jung et al. (2005), Al-Sulkhun et al. (2012), Simone et al. (2013) and Neychev et al. (2017).

In the evaluation of postoperative pain, most of the articles selected obtained the peak of pain at 6 hours after removal surgery of the third molars (Sisk & Grover, 1990; Chiu et al., 2005; Araújo et al., 2012; Avelar et al., 2013; Bauer et al., 2013; Akbulut et al., 2014 and Cigerim & Eroglu, 2018). Regarding edema, the studies showed a worse picture between the periods of 24hs and 48hs (Avelar et al., 2012; Akbulut et al., 2014; Costa et al., 2015; Orozco-Solis et al., 2016; Albuquerque et al., 2017 and Cigerim & Eroglu, 2018). As for trismus, the studies showed worse scenario between the periods of 48hs and 72hs, after 7 days the mouth opening was reestablished (Avelar et al., 2012; Costa et al., 2015; Akbulut et al., 2014; Albuquerque et al., 2017 and Cigerim & Eroglu, 2018).

The protocol of preemptive analgesia showed to be very variable, with amplitude of 15 minutes before the surgery at 48 hours before, as 15 minutes before surgery (Borea et al., 1996), 20 minutes before (Hyrkas, 1994), 30 minutes before (Dionne et al., 1978; Dionne et al., 1983; Hill et al., 1987; Dupuis et al., 1988; Sisk & Grover, 1990; Chiu et al., 2005; Neychev et al., 2017), 60 minutes before (Liashek et al., 1987; Jung et al., 2005; Morse et al., 2006; Lau et al., 2009; Kaczmarzyk et al., 2010; Bretas et al., 2011; Shah et al., 2012; Araújo et al., 2012; Avelar et al., 2012; Al-Sulkhun et al., 2012; Simone et al., 2013; Akbulut et al., 2014; Costa et al., 2015; Kaplan & Eroglu, 2016; Orozco-Solis et al., 2016; Albuquerque et al., 2017; Cigerim & Eroglu, 2018), 90 minutes before (Aoki et al., 2006; Lisboa & Pilatti, 2013), 120 minutes before (Asadi et al., 2017), 12 hours before (Pektas et al., 2007), 48 hours before (Liporaci Junior, 2012) and non-reported (Cheung & Rodrigo, 1992; Lustenberger et al., 2011).

The rescue medication most used was paracetamol with 20 studies. The other articles used same drugs of test drug group (Dionne et al., 1983; Dupuis et al., 1988; Sisk & Grover, 1990; Borea et al., 1996; Jung et al., 2005 and Neychev et al., 2017). Aoki et al. (2006) used loxoprofen (60mg). Orozco-Solis et al. (2016) used Ketorolac (30mg). Costa et al. (2015) and Albuquerque et al. (2017) used Ibuprofen (300 mg). Liashek et al. (1987), Hyrkas (1994) and Shah et al. (2012) non reported the rescue medication. The amount of rescue medication was an average ranging from 0.63 to 6 tablets. Number of patients requiring this medication was an average ranging from 1 to 39. The time for the first consumption of rescue medication obtained an average ranging from 15 to 1656 minutes.

3.5. Synthesis of results

Inflammatory events (pain, edema, and trismus) were evaluated with different methods. For pain, almost all studies used the Visual Analogic Scale (VAS) method. Only two articles did not use it, being used Category Rating Scale (Dionne et al., 1983) and 9-point (Hill et al., 1987). For edema, only seven studies evaluated this question, six of which used the distances between points on the face method (Avelar et al., 2012; Costa et al., 2015; Kaplan & Eroglu, 2016; Orozco-Solis et al., 2016; Albuquerque et al., 2017 and Cigerim & Eroglu, 2018) and one used the ultrasound method (Akbulut et al., 2014). For trismus, the same seven articles previously treated used the same method of quantification of mouth opening.

Evaluating the efficacy with respect to clinical parameters, regarding pain 27 articles obtained satisfactory results, only four did not manage to be efficient in pain control, Sisk & Grover (1990) used Naproxen sodium (550mg) 30 minutes before surgery; Jung et al. (2005) used Talniflumate (370 mg) 60 minutes before surgery; Liporaci Junior (2012) used ketoprofen (150mg) 48 hours before surgery; Simone et al. (2013) used Diclofenac sodium (50mg) 60 minutes before surgery. For edema and trismus, only 1 article showed ineffectiveness in these points: Costa et al. (2015) used Etoricoxib (120mg) 60 minutes before surgery.

3.6. Meta-analysis results

Selected studies for meta-analysis

To conduct the meta-analysis, we selected the placebo-controlled studies that in at least one of its arms were allocated an NSAID. Of the 31 studies included in the systematic review, only 10 were adequate for meta-analysis, because 9 studies were not placebo-controlled, seven did not display the data numerically, three did not have standard deviation measures of the quantitative variables, and two did not showed the number of procedures performed per group. For meta-analysis of the number of patients the effect evaluation was performed in the different evaluation periods, including after 1h of the surgical procedure, 6h, 24h, 48h and 72h.

Preemptive analgesia in the removal of third molars reduces average pain scores especially in the first six hours after surgery

In the one-hour analysis five studies were included evaluating three treatments: rofecoxib (50mg), ibuprofen (400mg) and diclofenac (50mg). A total of 52 patients were included in the intervention group and 46 in the placebo group. There was significant heterogeneity

($p = 0.180$) between the studies and there was a non-significant reduction of 1.40 points in the mean of pain scores (IC95% = -2.57 to -0.23) ($p=0,020$) (Figure 6).

In the six-hour analysis five studies were included evaluating three treatments: ibuprofen (400mg), diclofenac (50mg) and etoricoxib (120mg). A total of 79 patients were allocated in the intervention group and 72 in the placebo group. There was no significant heterogeneity ($p = 0.240$) and a significant reduction of 1.89 points in mean pain scores (IC95% = -2.81 to -0.97) ($p<0.001$) (Figure 6).

In the 24h and 48h analyzes four studies were included in each, being ibuprofen (400mg), ibuprofen + arginine (400mg), diclofenac (50mg) and etoricoxib (120mg) in the analysis of 24h and rofecoxib (50mg), ibuprofen (400mg), diclofenac (50mg) and etoricoxib (120mg) in the analysis of 48h, a total of 70 patients were included in the intervention group and 63 in the placebo group in the analysis of 24h; and in the analysis of 48h, a total of 72 patients were included in the intervention group and 64 in the placebo group. There was no significant heterogeneity in both analyzes ($p = 0.100$ and $p = p=0.080$), nor significant reduction in mean pain scores at both moments ($p=0,390$ and $p=0,920$) (Figure 6).

Considering all the evaluation periods the analysis of pain by VAS showed significant heterogeneity ($p=0.0005$) and significant reduction of -0.81 (IC95% = -1.37 to -0.26) in the pain scores ($p=0,004$). The subgroup analysis showed no significant difference between the evaluation periods ($p=0,040$) and the value of Cohen's d was -0.36 (IC 95% = -0.61 to -0.11). The publication bias was evaluated through the funnel plot (Figure 7).

Preemptive analgesia in the removal of third molars reduces the average consumption of medication and the number of patients who needed it without interfering in the average time for their first consumption

For meta-analysis of the total consumption of rescue medication three placebo-controlled studies evaluating two medications tests had a total of 58 patients allocated in the test groups and 46 patients allocated in the placebo groups. There was no significant heterogeneity between the studies ($p = 0,550$). The treatments evaluated were diclofenac (50mg) and etorixocib (120mg). The use of preemptive analgesia significantly reduced the mean of rescue medication -1,96 (IC 95% = -3.00 to -0,93) tablets when compared to the placebo group ($p = 0,0002$). Cohen's d was -0.62 (IC 95% = -1.15 to -0.09). (Figure 8). The publication bias was evaluated through the funnel plot (Figure 9).

For meta-analysis of the time for consumption of the first rescue medication three placebo-controlled studies evaluating six medication tests presented a total of 150 patients allocated in the test groups and 149 patients allocated in the placebo groups. There was significant heterogeneity between the studies ($p < 0,001$). The treatments evaluated were ibuprofen (400mg), codeine (30mg), ibuprofen (400mg) + codeine (30mg), ibuprofen + arginine (400mg), ketoprofen (100mg) and etorixocib (120mg) the mean time to consumption of the first rescue medication showed a significant reduction compared to the group treated with preemptive analgesia in -67.19 minutes (IC95% = -122.10 to -12.28) ($p = 0,020$), with a value of Cohen's d of -0.46 (IC95% = -1.05 to 0.14) (Figure 10). The publication bias was evaluated through the funnel plot (Figure 11).

For meta-analysis of the number of patients who needed to perform rescue medication six placebo-controlled studies evaluating eight medication tests presented a total of 172 patients allocated in the test groups and 188 patients allocated in the placebo groups. There was no significant heterogeneity between the studies ($p = 0,150$). The treatments evaluated were ibuprofen + arginine (400mg), naproxen (550mg), rofecoxib (50mg) and ketoprofen (150mg). The relative risk of rescue consumption was 0,47 (IC 95% = 0.28 to 0.79) lower in patients was made preemptive analgesia ($p=0,004$) (Figure 12). The publication bias was evaluated through the funnel plot (Figure 13).

3.7. Additional analysis and confidence in cumulative evidence

According to the assessment based on GRADE criteria, certainty was considered moderate. From the characteristics evaluated, the risk of bias, inconsistency, and imprecisions severely impacted on the overall quality of evidence. Further explanations of evidence appraisal are available in Table 2.

4. DISCUSSION

The control of postoperative pain, edema and trismus has been the subject of continuous research in the field of oral and maxillofacial surgery, since, mainly, pain can interfere in the quality of life of the patient.

The present systematic review of the literature showed that 4 main local anesthetics were used: lidocaine (2%), mepivacaine (2%), prilocaine (3%) and articaine (4%). This is an important factor for evaluating the efficacy and duration of analgesia, considering that they have different onsets of action and potency. According to Malamed (1994), these four local anesthetics presents in that review are classified as Intermediate duration (about

60 minutes), something important to be considered regarding the degree of clinical changes of each patient. Lidocaine is widely used as a local anesthetic after minor or major surgeries. Has an analgesic effect which is more than locally administered analgesic drugs (Song et al., 2017). This decreases the inflammatory response and hyperalgesia because modulates ectopic neuronal discharges (Van der Wal et al., 2016). Blocks sodium channels, modulates G protein-coupled receptors and calcium and potassium channels (Campos et al., 2013); therefore, is effective in controlling pain. Mepivacaine has got a high affinity for the protein components of nerve and, therefore, is less liable to diffuse from the injection site and be absorbed into systemic circulation. According to Gazal (2019), prilocaine has a better clinical performance in terms of providing rapid dental anesthesia and earlier teeth extraction than lidocaine but the differences were not significant, generating similar clinical responses among the patients evaluated in their study. The articaine is different from another amide local anesthetic because it contains a thiophene ring. The thiophene ring allows greater lipid solubility, which facilitates diffusion across the lipid-rich nerve membrane to access target receptors (Snoeck, 2012). Another factor to be taken into consideration is the concentration of the vasoconstrictors, which is related to the degree of absorption of the anesthetic solution and degree of local vasoconstriction. The authors listed in this study used both different concentrations and types of vasoconstrictors.

The NSAIDs are regarded as effective medications in the management of pain, edema, trismus and other discomforts associated with oral surgery and exert their therapeutic effect through inhibition of cyclooxygenase (COX), which inhibits prostaglandin production whose synergistic interactions with other mediators promote local inflammatory reactions and hyperalgesia. Traditionally, two isoforms of COX are known: COX-1, a constitutive form expressed in almost all tissues which is responsible for the routine physiological functions of prostanoids, including gastric mucosal protection and vascular homeostasis and COX-2, which is found in a limited number of tissues such as kidney, prostate and brain which is primarily responsible for the synthesis of prostanoids and mediation of responses to pathological processes, such as inflammation, pain and fever (Morrison et al., 2000; Barden et al., 2004; Lee et al., 2005).

The most common postoperative pain prevention drugs include the preoperative administration of NSAIDs, corticosteroids or long-acting local anesthetics (Sisk & Grover, 1990). The degree of nociception is related in part to the concentration of

histamine, kinines, and prostaglandins at the site of inflammation. The maximum concentration of prostaglandins in acute tissue injuries occurs simultaneously with the peak of postoperative pain intensity (3 to 4 hours after injury). But this systematic review the most studies show the peak of pain at 6 hours after removal surgery of the third molars (Sisk & Grover, 1990; Chiu et al., 2005; Araújo et al., 2012; Avelar et al., 2013; Bauer et al., 2013; Akbulut et al., 2014 and Cigerim & Eroglu, 2018). NSAIDs can limit peripheral sensitization by reducing prostaglandin synthesis at the site of surgery (Scott et al., 1986; Kaczmarzyk et al., 2010).

The NSAIDs used by the authors selected in this systematic review were celecoxib, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, dexketoprofen trometamol, diflunisal, tenoxicam, diclofenac sodium, rofecoxib, talniflumate, meloxicam, ampiroxicam, lornoxicam, nimesulide, etodolac, etoricoxib, paracetamol and naproxen sodium. Common NSAIDs such as ibuprofen inhibit both cyclooxygenase (COX) enzyme isoforms (COX-1 and COX-2). In contrast, selective COX-2 inhibitors only inhibit the COX-2 isoform, thereby avoiding the adverse gastrointestinal events associated with COX-1 inhibition (Moore et al., 2013). Therefore, selective COX-2 inhibitors tend to generate better clinical effects, promoting a higher quality of life in the postoperative period in oral surgeries. Examples used of this in that systematic review are celecoxib, rofecoxib and etoricoxib, presenting satisfactory effects on pain control.

The majority of the studies were from Brazil (Araújo et al., 2012; Avelar et al., 2012; Liporaci Junior, 2012; Lisboa & Pilatti, 2013; Simone et al., 2013; Costa et al., 2015; Albuquerque et al., 2017) and United States of America (USA) (Dionne et al., 1978; Dionne et al., 1983; Liashek et al., 1987; Sisk & Grover, 1990). The studies from Brazil used nimesulide (100mg), meloxicam (15mg), ketoprofen (150mg), ibuprofen (400mg), ibuprofen (600mg), diclofenac (50mg) and etoricoxib (120mg). The studies from USA used ibuprofen (400mg), ibuprofen (800mg), paracetamol (600mg), diflunisal (1000mg) and naproxen (550mg). The outcomes of these studies were variable, the control of pain was effectiveness in most, only three studies (Sisk & Grover, 1990; Liporaci Junior, 2012; Simone et al., 2013) did not show good results, the first of that list using naproxen 30 minutes before the oral surgery; the second used ketoprofen (150mg) 48 hours before the surgery and the third used Diclofenac (50mg) 60 minutes before the removal of third molar. Studies on different types of teeth of participants with varied demographics potentially influenced the applicability of our results. All trials were conducted in

hospital, university, or clinic settings with variations in the number and experience of the operators, which could further support the generalizability of our findings from systematic review. However, sociodemographic factors of the respective countries may interfere, there may be a bias that may affect the results of this study, for which there may be multiple factors.

As for drugs that were not effective, such as naproxen, ketoprofen and diclofenac, understand their pharmacokinetics are important points that will reflect this result. The half-life is an important criterion to be evaluated, because when the drug does not get the desired effect, the patient will have a worse prognosis regarding the clinical signs. According to Ibrahim et al. (2019) naproxen half-life is on average 9.33 hours. According to Grubb et al. (1999) ketoprofen half-life is on average 8.33 hours. According to Wang et al. (2018) diclofenac half-life is on average 5.93 hours. Therefore, these drugs have a relatively short half-life, corroborating their respective clinical outcomes.

The side effects most reported by the authors of the articles selected in this systematic review were drowsiness, dizziness headache, nausea, vomiting, trembling, sleepiness, allergy, syncope and dyspnea; related to the effects of the drugs on COX-1 and clinical responses inherent to each patient.

4.1. Limitations

Due to the great variability in the methodologies (treatment protocols and evaluation methods) used in the clinical trials analyzed it is impossible to infer objective purchase among the selected studies. This heterogeneity of scientific methods also interferes in the evaluation of the quality of these studies, making it difficult to carry out a more precise comparative analysis and, thus, limiting this type of conclusion. Despite the moderate risk of bias observed in the studies, other issues affected the quality of scientific evidence, such as the absence of a standard protocol.

5. FINAL CONSIDERATIONS

The preemptive analgesia continues to be a very controversial topic. Our analysis found that some NSAIDs were effective in controlling pain, edema and trismus. Our systematic review shows the Preemptive analgesia in the removal of third molars reduces average pain scores especially in the first six hours after surgery and reduces the average consumption of medication and the number of patients who needed it without interfering in the average time for their first consumption. However, there are several models of

preemptive analgesia in surgical procedure of the third molar. But, this may have been due to the many differences between the experimental models, including different methods of administration, combinations of drugs, evaluation of time of postoperative pain, types of surgery, concomitant use of NSAIDs, use of sedation, and different local anesthetics and vasoconstrictors, which hamper comparison among the effects. Therefore, better delineated clinical studies are necessary to allow the analysis of the real effect and clinical applicability of preemptive analgesia with NSAIDs in oral surgery, generating a standard protocol to be followed by investigators and clinicians.

Funding

None.

Conflicts of interest

None declared.

Appendix A and Appendix B: Supplementary data.

REFERENCES

Akbulut N, Üstüner E, Atakan C, Çölok G: Comparison of the effect of naproxen, etodolac and diclofenac on postoperative sequels following third molar surgery: A randomised, double-blind, crossover study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 19(2): e149-56, 2014

Akinbade AO, Ndukwe KC, Owotade FJ: Comparative analgesic efficacy and tolerability of celecoxib and tramadol on postoperative pain after mandibular third molar extraction: A double blind randomized controlled trial. *Niger J Clin Pract* 22(6):796-800, 2019

Albuquerque AFM, Fonteles CSR, do Val DR, Chaves HV, Bezerra MM, Pereira KMA, Silva PGB, de Lima BB, Soares ECS, Ribeiro TR, Costa FWG: Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF-a and IL-1b in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 46(12):1615-1625, 2017

Al-Sukhun J, Al-Sukhun S, Penttila H, Ashammakhi N, Al-Sukhun R: Preemptive Analgesic Effect of Low Doses of Celecoxib Is Superior to Low Doses of Traditional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Craniofac Surg* 23: 526-529, 2012

Aoki T, Yamaguchi H, Naito H, Shiiki K, Izawa K, Ota Y, Sakamoto H, Kaneko A: Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam reduced postoperative pain in patients after oral surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 35: 613–617, 2006

Araújo FAC, Santos TS, de Moraes HHA, Laureano Filho JR, Silva EDO, Vasconcellos RJH: Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40:e346-e349, 2012

Au AH, Choi SW, Cheung CW, Leung YY: The efficacy and clinical safety of various analgesic combinations for post-operative pain after third molar surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10:e0127611, 2015

Avelar RL, Primo BT, Vogt BF, Silva EDO, Antunes AA, Magalhães MTC, Rocha A: Effect of Partially Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor in the Removal of Third Molars. *The Journal of Craniofacial Surgery* 23(2), 2012

Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Wiffen PJ, Moore RA: Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction. *Br Dent J* 197:407-11, 2004

Blondeau F, Daniel NG: Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc* 73:325, 2007

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* 11: 33-40, 1996

Brucoli M, et al: Comparative assessment of dexamethasone administration routes for the management of postoperative symptoms following third molar surgery. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 1-5, 2019

Campos EVR, de Melo NFS, Guilherme VA et al: Preparation and characterization of poly(e-caprolactone) nanospheres containing the local anesthetic lidocaine. *J Pharm Sci* 102(1): 215–26, 2013

Cheung LK, Rodrigo C: Tenoxicam for pain relief following third molar surgery. *Anesthesia & Pain control in Dentistry* 1(4): 229-233, 1992

Chiu WK, Mos RCS, Cheung LK: Efficacy of preoperative oral rofecoxib in pain control for third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99:E47-53, 2005

Cigerim L, Eroglu CN: Comparison of Clinical Efficacies of Preoperatively Initiated Naproxen Sodium + Codeine Phosphate Combination, Diclofenac Potassium and Benzydamine Hydrochloride over Pain, Edema and Trismus after Extraction of Impacted Lower Third Molar: A Randomized Double-Blind Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(3):495-502, 2017

Costa FWG, Soares ECS, Esses DFS, Silva PGB, Bezerra TP, Scarparo HC, Ribeiro TR, Fonteles CSR: A split-mouth, randomized, triple-blind, placebo-controlled study to analyze the pre-emptive effect of etoricoxib 120 mg on inflammatory events following removal of unerupted mandibular third molars. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 44(9):1166-74, 2015

Demirbas AE, Karakaya M, Bilge S, Canpolat DG, Kutuk N, Alkan A: Does Single-Dose Preemptive Intravenous Ibuprofen Reduce Postoperative Pain After Third Molar Surgery? A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Study. *J Oral Maxillofac Surg* 1-8, 2019

Dionne RA, Cooper SA: Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 45(6):851-6, 1978

Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Buckingham B: Suppression of Postoperative Pain by Preoperative Administration of Ibuprofen in Comparison to Placebo, Acetaminophen, and Acetaminophen Plus Codeine. *J Clin Pharmacol* 23(1):37-43, 1983

Dupuis R, Lemay H, Bushnell MC, Duncan GH: Preoperative Flurbiprofen in Oral Surgery: A Method of Choice in Controlling Postoperative Pain. *Pharmacotherapy* 8(3):193-200, 1988

Favarini VT, Lima CAA, da Silva RA, Sato FRL: Is dipyron effective as a preemptive analgesic in third molar surgery? A pilot study. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 22(1), 71–75, 2018

Gazal G: Is prilocaine safe and potent enough for use in the oral surgery of medically compromised patients. *Saudi Med J* 40(1): 97-100, 2019

Grubb NG, Rudy DW, Brater DC, Hall SD: Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen and ketoprofen glucuronide in end-stage renal disease: evidence for a 'futile cycle' of elimination. *Br J Clin Pharmacol* 48(4):494-500, 1999

Gutta R, Koehn CR, James LE: Does ketorolac have a preemptive analgesic effect? A randomized, double-blind, control study. *J Oral Maxillofac Surg* 71(12):2029–2034, 2013

Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, Pickvance N: Ibuprofen given pre- and post-operatively for the relief of pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 16(4):420-4, 1987

Hyrkäs T: Effect of preoperative single doses of diclofenac and methylprednisolone on wound healing. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 28(4):275-8, 1994

Iqbal AM, Shetty P: Effect of Submucosal Injection of Tramadol on Postoperative Pain After Third Molar Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1-8, 2019

Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W: Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 48:830–838, 2013

Jung YS, Kim MK, Um YJ, Park HS, Lee EW, Kang JW: The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: Comparison on effect of preemptive analgesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100(5):559-63, 2005

Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J: Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39(7):647-52, 2010

Kaplan V, Eroğlu CN: Comparison of the Effects of Daily Single-Dose Use of Flurbiprofen, Diclofenac Sodium, and Tenoxicam on Postoperative Pain, Swelling, and Trismus: A Randomized Double-Blind Study. *J Oral Maxillofac Surg* 74(10): 1946.e1-6, 2016

Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ: Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth* 48:1000–1010, 2001

Kissin I: Preemptive analgesia. *Anesthesiol* 93:1138–1143, 2000

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* 54(4):355-60, 2009

Lee Y, Rodriguez C, Dionne RA: The role of COX-2 in acute pain and the use of selective COX-2 inhibitors for acute pain relief. *Curr Pharm Des* 11:1737-55, 2005

Liashek P Jr, Desjardins PJ, Triplett RG: Effect of pretreatment with acetaminophen-propoxyphene for oral surgery pain. *J Oral Maxillofac Surg* 45(2):99-103, 1987

Liporaci Junior JLJ: Assessment of Preemptive Analgesia Efficacy in Surgical Extraction of Third Molars. *Rev Bras Anesthesiol* 62(4): 502-510, 2012

Lisboa AH, Pilatti GL: Pain control with dexamethasone, etoricoxib or ibuprofen associated with arginine in impacted third molar surgery. *Rev Gaúcha Odontol* 61(3): 335-340, 2013

Lustenberger FD, Grätz KW, Mutzbauer TS: Efficacy of ibuprofen versus lornoxicam after third molar surgery: a randomized, double-blind, crossover pilot study. *Oral Maxillofac Surg* 15(1):57-62, 2011

Malamed SF: Local Anesthetics: Dentistry's Most Important Drugs. *The Journal of the American Dental Association* 125(12):1571–1576, 1994

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097, 2009

Mojša I, Stypulkowska J, Novak P, et al: Pre-emptive analgesic effect of lornoxicam in mandibular third molar surgery: A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 46:614, 2017

Moore A, Makinson G, Li C: Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther* 15: R6, 2013

Morrison BW, Fricke J, Brown J, Yuan W, Kotey P, Mehlisch D: The optimal analgesic dose of rofecoxib: overview of six randomized controlled trials. *J Am Dent Assoc* 131:1729-37, 2000

Morse Z, Tump A, Kevelham E: Ibuprofen as a pre-emptive analgesic is as effective as rofecoxib for mandibular third molar surgery. *Odontology* 94(1):59-63, 2006

Neychev D, Chenchev I, Simitchiev K: Analysis of postoperative pain after extraction of impacted mandibular third molars and administration of preemptive analgesia. *J of IMAB* 23(3):1697-1701, 2017

O'Hare PE, et al: Effect of submucosal dexamethasone injections in the prevention of postoperative pain, trismus, and oedema associated with mandibular third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg YIJOM*-4183, 1-14, 2019

Orozco-Solís M, García-Ávalos Y, Pichardo-Ramírez C, Tobías-Azúa F, Zapata-Morales JR, Aragon-Martínez OH, Isiordia-Espinoza MA: Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 21(1):e127-34, 2016

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A: Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5(1): 210, 2016

Pektas ZO, Sener M, Bayram B, Eroglu T, Bozdogan N, Donmez A, Arslan G, Uckan S: A comparison of pre-emptive analgesic efficacy of diflunisal and lornoxicam for postoperative pain management: a prospective, randomized, single-blind, crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36(2):123-7, 2007

Savage MG, Henry MA: Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 98:146-52, 2004

Schünemann H, Bro_zek J, Guyatt G, Oxman A: GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from: guidelinedevelopment.org/handbook; 2013

Scott R, Ellis E III, Upton LG: Double-blind evaluation of etodolac (200mg, 400mg) compared with zomepirac (100mg) and placebo on third molar extraction pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 62:638–642, 1986

Shah R, Mahajan A, Shah N, Dadhania AP: Preemptive analgesia in third molar impaction surgery. *Natl J Maxillofac Surg* 3(2):144-7, 2012

Simone JL, Jorge WA, Horliana ACRT, Canaval TG, Tortamano IP: Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res* 27(3):266-71, 2013

Sisk AL, Grover BJ: A Comparison of Preoperative and Postoperative Naproxen Sodium for Suppression of Postoperative Pain. *J Oral Maxillofac Surg* 48(7):674-8, 1990

Snoeck M: Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. *Local Reg Anesth* 5:23-33, 2012

Song X, Sun Y, Zhang X et al: Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic Cholecystectomy – A randomized controlled trial. *Int J Surg* 8–13, 2017

Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute, 2017. Available from <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>

Van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA et al: The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain* 20: 655–74, 2016

Wang Z, Chen D, Wang Z: Effects of diclofenac on the pharmacokinetics of celastrol in rats and its transport. *Pharmaceutical biology* 56(1):269–274, 2018

APPENDIX A

Search Terms Specific for Each Database and Truncations

Electronic Database	Search strategy used	Items found
Keywords	Molar, Third; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Analgesia; Preoperative Period; Pain Management	
	"Molar, Third"[Mesh] = "Third Molar" OR "Third Molars" OR "Wisdom Tooth" OR "Wisdom Teeth"	
	"Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh] = "NSAIDs" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents" OR "Anti-Inflammatory Analgesics" OR "Aspirin-Like Agents" OR "Aspirin Like Agents" OR "Analgesia" OR "Analgesias" OR "Preoperative Period" OR "Pain Management" OR "Pain Managements" OR "preemptive" OR "pre-emptive"	
PubMed	("Molar, Third"[Mesh]) AND ((((((("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]) OR "Analgesia"[Mesh]) OR "Preoperative Period"[Mesh]) OR preemptive) OR pre-emptive) OR "Pain Management"[Mesh])	300
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Third Molar" OR "Third Molars" OR "Wisdom Tooth" OR "Wisdom Teeth") AND TITLE-ABS-KEY ("NSAIDs" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents" OR "Anti-Inflammatory Analgesics" OR "Aspirin-Like Agents" OR "Aspirin Like Agents" OR "Analgesia" OR "Analgesias" OR "Preoperative Period" OR "Pain Management" OR "Pain Managements" OR "preemptive" OR "pre-emptive")	738
Web of Science	(TÓPICO: (((("Third Molar" OR "Third Molars") OR "Wisdom Tooth") OR "Wisdom Teeth") AND TÓPICO: (((((((((((((((("NSAIDs" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents") OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents") OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents") OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents") OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents") OR "Anti-Inflammatory Analgesics") OR "Aspirin-Like Agents") OR "Aspirin Like Agents") OR "Analgesia") OR "analgesics") OR "Preoperative Period") OR "Pain Management") OR "Pain Managements") OR "preemptive") OR "pre-emptive"))	331

COCHRANE	<p>ID Search Hits</p> <p>#1 "Third Molar" OR "Third Molars" OR "Wisdom Tooth" OR "Wisdom Teeth":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#2 "NSAIDs" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents" OR "Anti-Inflammatory Analgesics" OR "Aspirin-Like Agents" OR "Aspirin Like Agents" OR "Analgesia" OR "Analgesias" OR "Preoperative Period" OR "Pain Management" OR "Pain Managements" OR "preemptive" OR "pre-emptive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#3 #1 and #2</p>	448
LILACS	<p>(tw:("Third Molar" OR "Third Molars" OR "Wisdom Tooth" OR "Wisdom Teeth")) AND (tw:("NSAIDs" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents" OR "Anti-Inflammatory Analgesics" OR "Aspirin-Like Agents" OR "Aspirin Like Agents" OR "Analgesia" OR "Analgesias" OR "Preoperative Period" OR "Pain Management" OR "Pain Managements" OR "preemptive" OR "pre-emptive"))</p>	905
DOSS	<p>("Third Molar" OR "Third Molars" OR "Wisdom Tooth" OR "Wisdom Teeth") AND ("NSAIDs" OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Non Steroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents" OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents" OR "Anti-Inflammatory Analgesics" OR "Aspirin-Like Agents" OR "Aspirin Like Agents" OR "Analgesia" OR "Analgesias" OR "Preoperative Period" OR "Pain Management" OR "Pain Managements" OR "preemptive" OR "pre-emptive")</p>	181
<i>Grey literature</i>		
Google Scholar	<p>Busca #1. allintitle: third molar (total 2)</p> <p>Busca #2. allintitle: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents (total 3)</p> <p>Busca #3. allintitle: preemptive (total 1)</p>	5
ProQuest	<p>noft(Third Molar OR Third Molars OR Wisdom Tooth OR Wisdom Teeth) AND noft(NSAIDs OR Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents OR Non Steroidal Anti Inflammatory Agents OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents</p>	39

OR Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents OR Nonsteroidal Antiinflammatory Agents OR Anti-Inflammatory Analgesics OR Aspirin-Like Agents OR Aspirin Like Agents OR Analgesia OR Analgesias OR Preoperative Period OR Pain Management OR Pain Managements OR preemptive OR pre-emptive)

OpenGrey

Third molar

24

APPENDIX B

Asadi HK, Jamalpour MR, Saeedi A: Clinical Trial of Combination of Acetaminophen, Ibuprofen and Caffeine on Pain Relief and Analgesic Use After Impacted Lower Third Molar Surgery. *Shiraz E-Med J* 18(7):e13092, 2017

Bangbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO: Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head & Face Medicine* 1:11, 2005

Barbalho JC, Vasconcellos RJH, de Moraes HH, Santos LAM, Almeida RAC, Rêbello HL, Lucena EE, de Araújo SQ: Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 46: 236–242, 2017

Bauer HC, Duarte FL, Horliana ACRT, Tortamano IP, Perez FEG, Simone JL, Jorge WA: Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg* 17:165–171, 2013

Bretas LP, Paula FO, Devito KL, Assis NMSP, Campos CN: Comparative study between Nimesulide-cyclodextrin and Meloxicam on postoperative surgical extraction of mandibular third molars - Pilot study. *Rev. ABO Nac* 19(4): 215-220, 2011

Cristalli MP, LaMonaca G, De Angelis C, Pranno N, Annibali S: Efficacy of Preoperative Administration of Paracetamol-Codeine on Pain following Impacted Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized, Split-Mouth, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Pain Research and Management* 2017:9246352, 2017

Esparza-Villalpando V, Chavarria-Bolaños D, Gordillo-Moscoso A, Masuoka-Ito D, Martinez-Rider R, Isiordia-Espinoza M, Pozos-Guillen A: Comparison of the Analgesic Efficacy of Pre-operative/Post-operative Oral Dexketoprofen Trometamol in Third Molar Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 44(9):1350-5, 2016

Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillén AJ, Martínez-Rider R, Herrera-Abarca JE, Pérez-Urizar J: Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 16(6):e776-80, 2011

Kinnunen J, Pernu H: Analgesic efficacy and tolerability of diflunisal in oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 16(6):700-5, 1987

Lima TC, Bagordakis E, Falci SGM, Santos CRR, 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* 76:60-66, 2018

Santos JASS, Silva LCF, Santos TS, Menezes Júnior LR, Oliveira ACA, Brandão JRMCB: Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40: 694-700, 2012

Schultze-Mosgau S, Schmelzeisen R, Frölich JC, Schmele H: Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 53(1):2-7, 1995

FIGURES

Figure 1

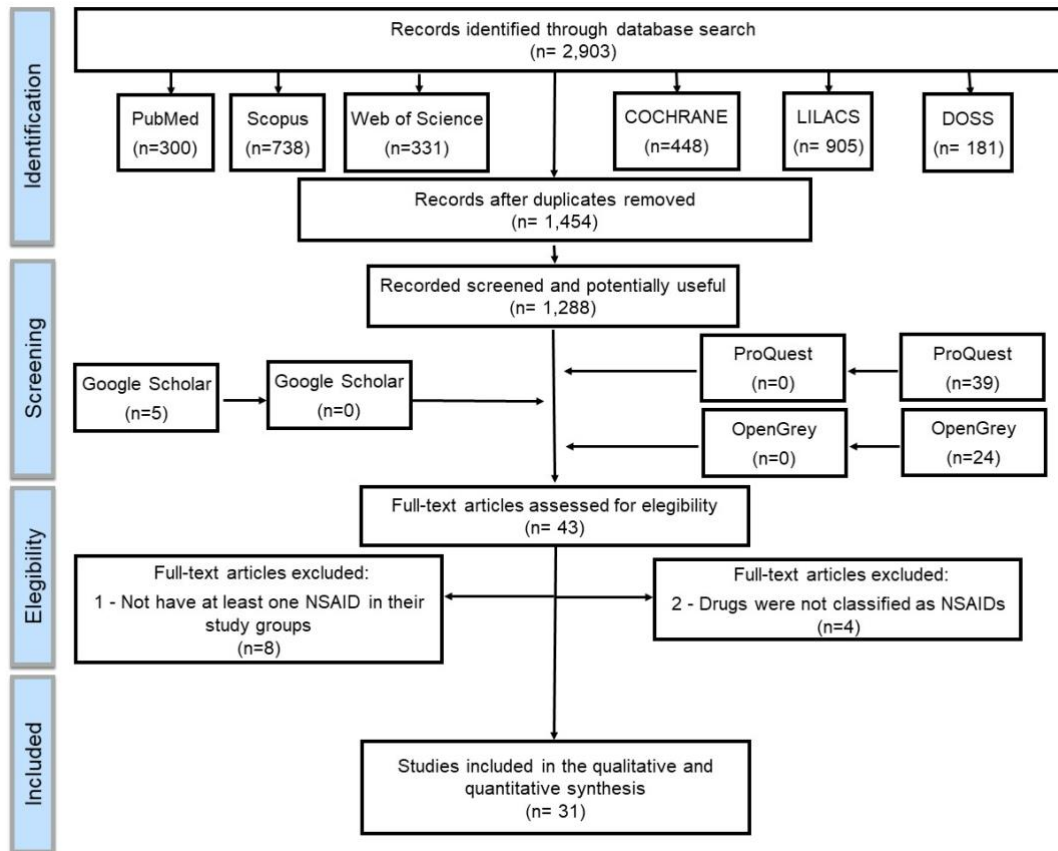


Figure 2

	1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	2. Was allocation to treatment groups concealed?	3. Were treatment groups similar at the baseline?	4. Were participants blind to treatment assignment?	5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	11. Were outcomes measured in a reliable way?	12. Was appropriate statistical analysis used?	13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?
Albuquerque et al., 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Borea et al., 1996	?	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Chiu et al., 2005	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Costa et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hill et al., 1987	?	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Kaczmarzyk et al., 2010	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lau et al., 2009	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Morse et al., 2006	?	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Simone et al., 2013	+	+	+	+	?	-	+	+	+	+	+	+	+
Sisk & Grover, 1990	?	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+

Figure 4

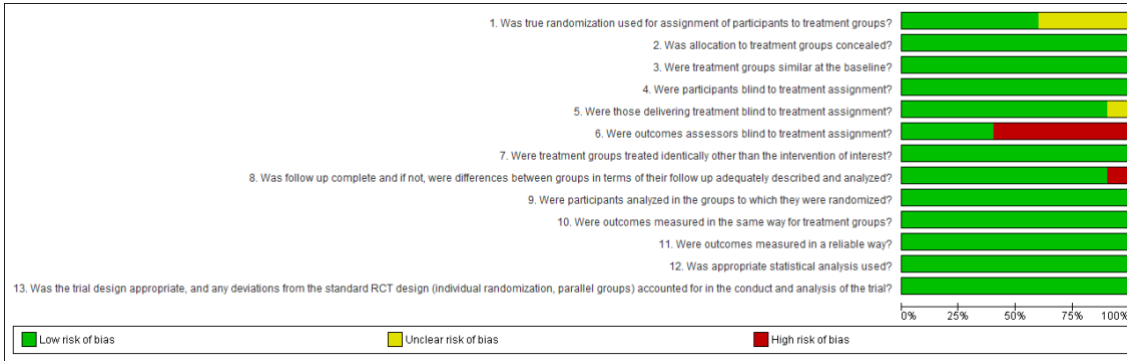


Figure 5

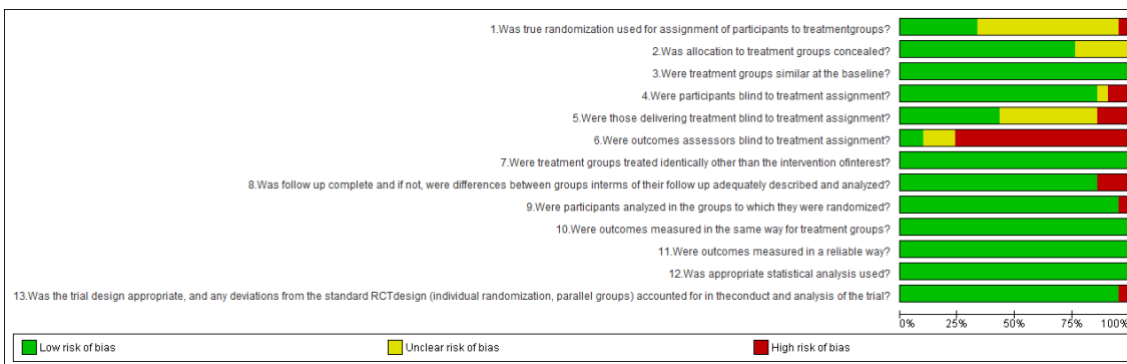


Figure 6

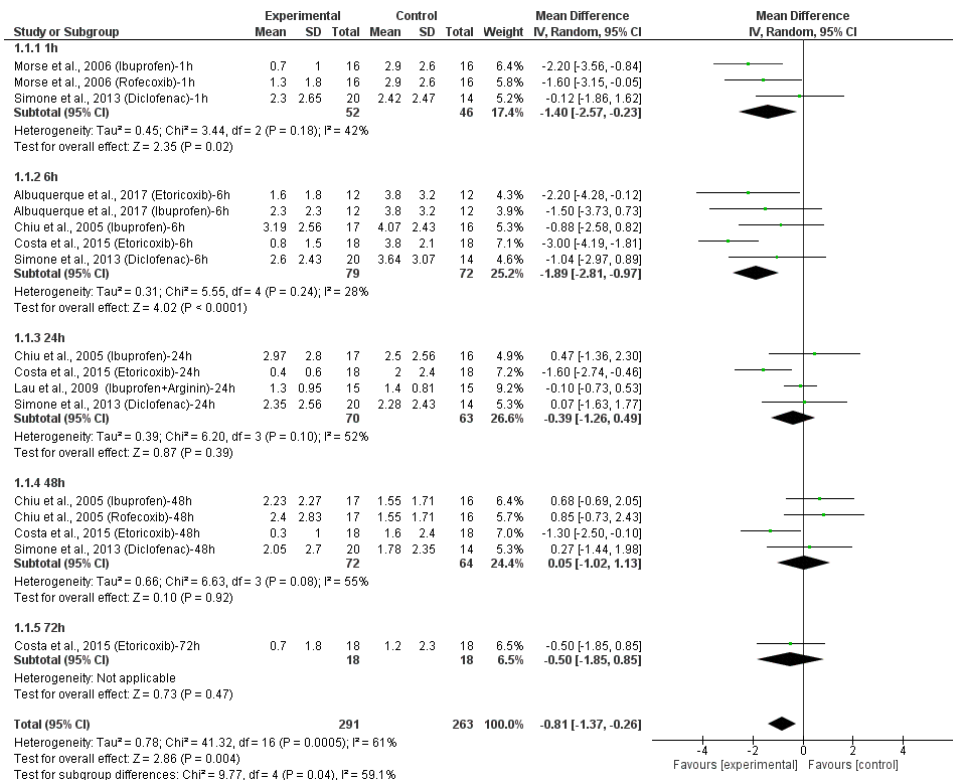


Figure 7

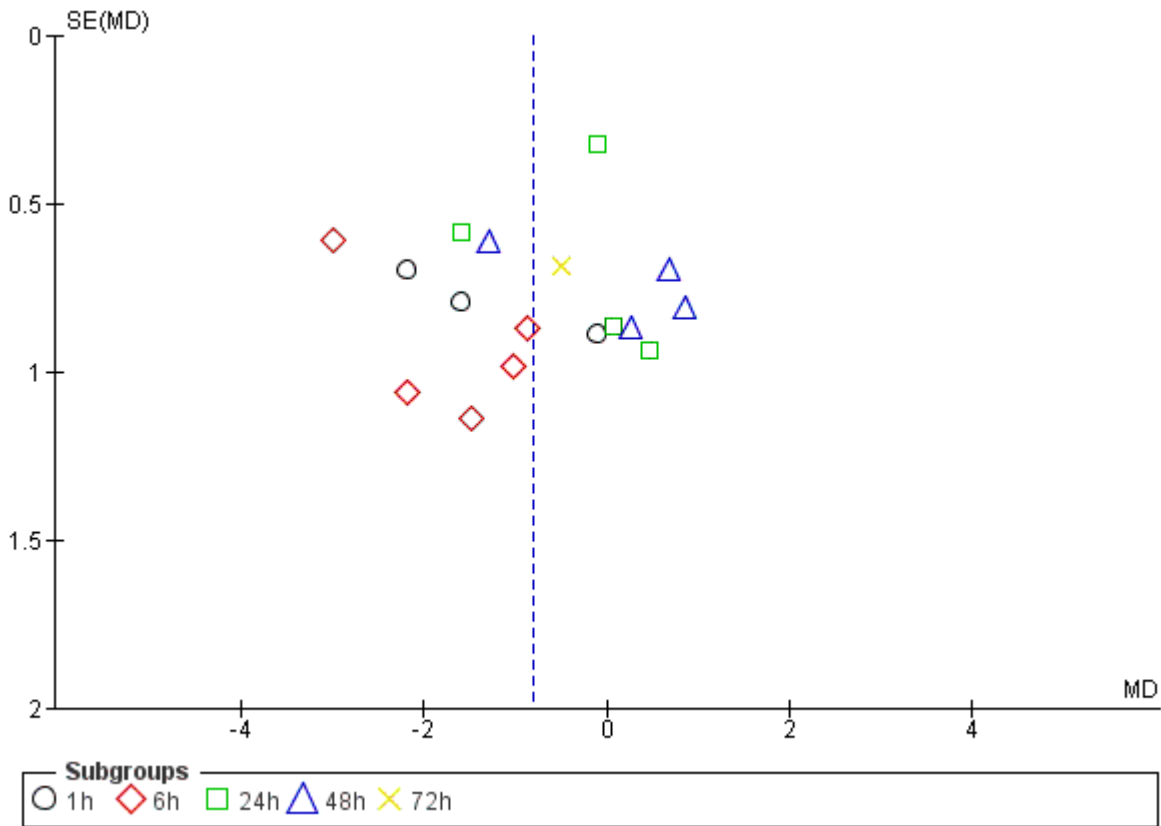


Figure 8

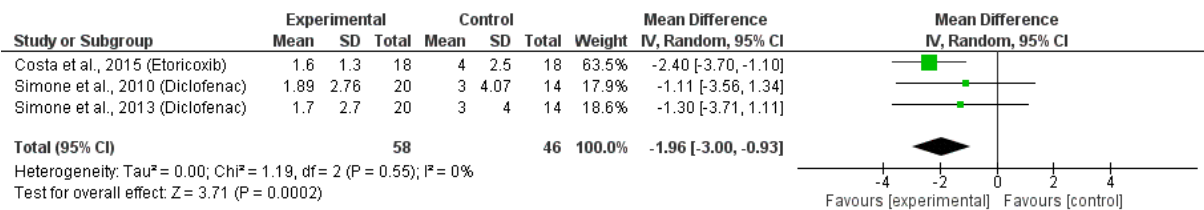


Figure 9

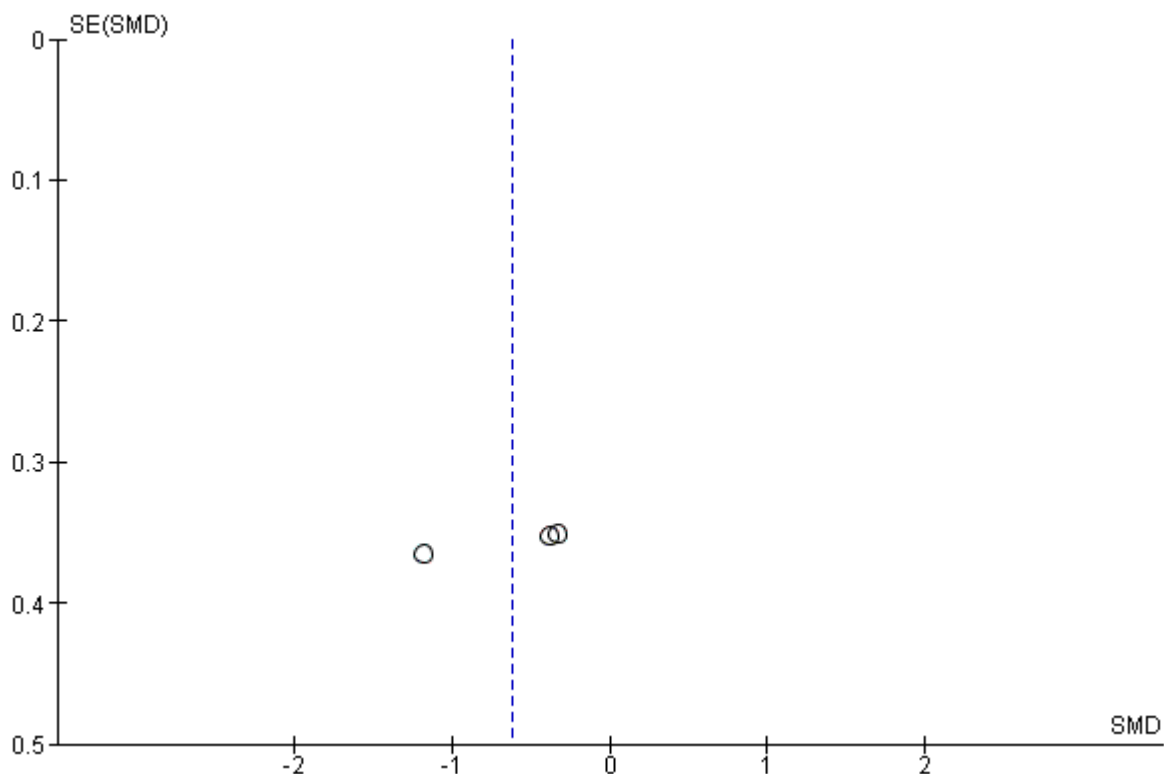


Figure 10

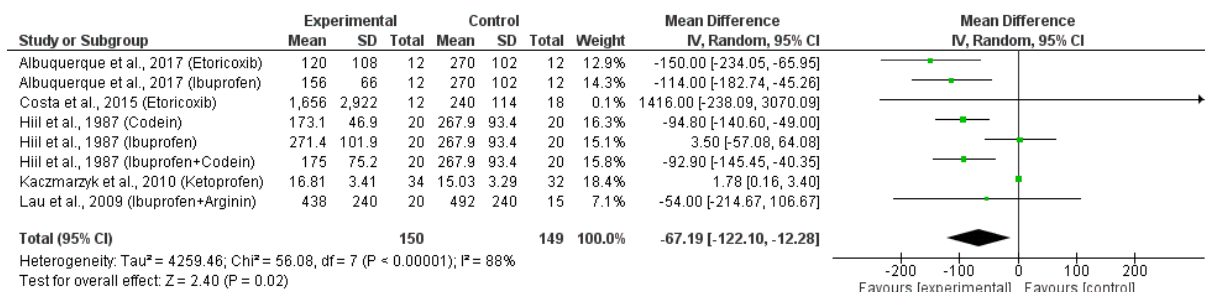


Figure 11

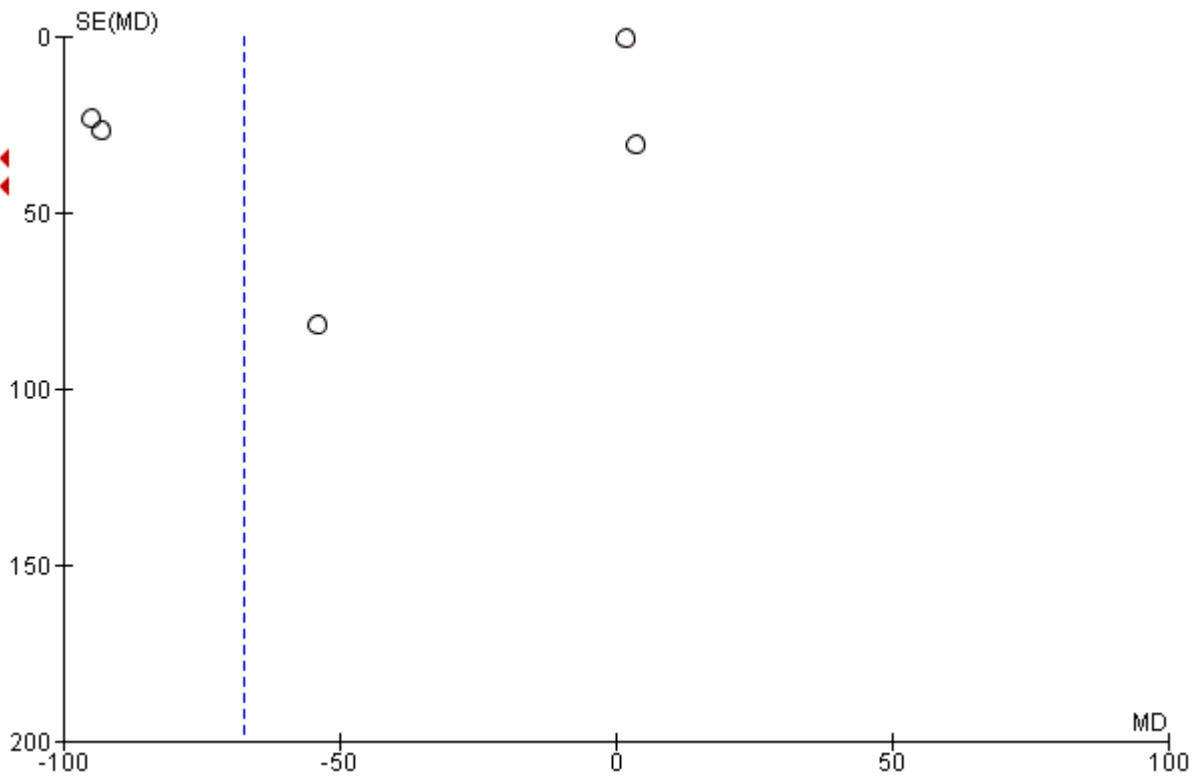


Figure 12

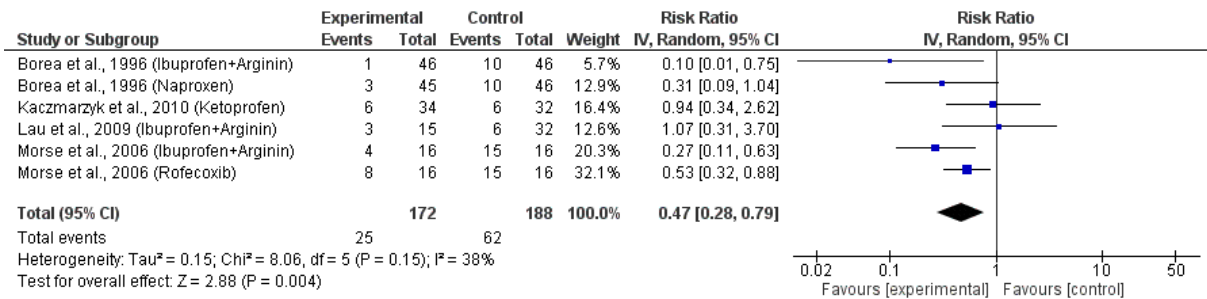
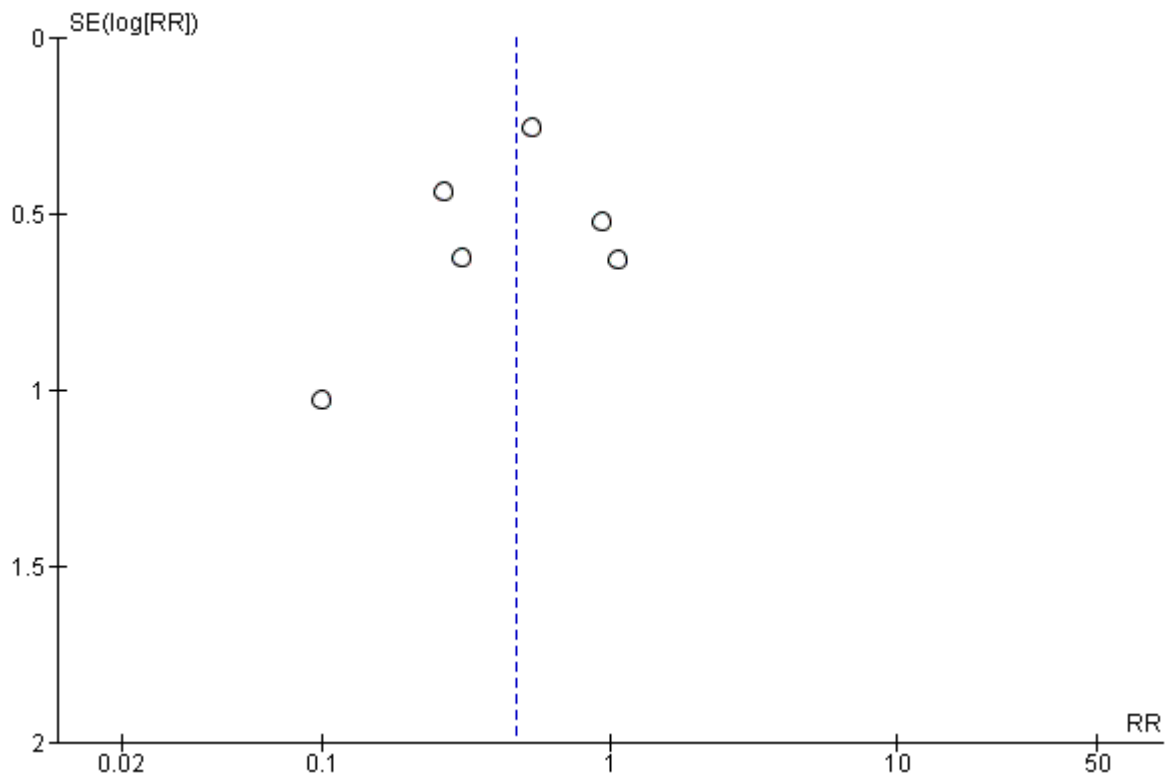


Figure 13



TABLES

Table 1

<i>Author, year</i>	<i>N</i>	<i>M/F</i>	<i>Age</i>	<i>Test drug</i>	<i>Control drug</i>	<i>Types of evaluation (pain/edema/trismus)</i>	<i>Clinical effectiveness (pain/edema/trismus)</i>
<i>Dionne et al., 1978</i>	90	40/50	NR	Ibuprofen (400mg)	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Dionne et al., 1983</i>	107	NR	NR	Ibuprofen (800mg)	Placebo and Acetaminophen (600mg)	dental pain/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Liashek et al., 1987</i>	45	NR	NR	Acetaminophen (650mg)	Placebo and Propoxyphene (50mg)	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Hill et al., 1987</i>	155	64/91	24.10*	Ibuprofen (400mg)	Placebo and Codeine (30mg)	9-point/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Dupuis et al., 1988</i>	40	10/30	NR	Flurbiprofen (50mg)	Placebo and ACC-30 (aspirin 375 mg, codeine 30 mg, caffeine 30 mg)	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Sisk & Grover, 1990</i>	36	15/21	18.1±3.5*	Naproxen sodium (550mg)	Placebo	VAS/NR/NR	No/NR/NR
<i>Cheung & Rodrigo, 1992</i>	15	07/08	24±4.7*	Tenoxicam (40mg)	Paracetamol (1000mg)	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Hyrkas, 1994</i>	317	137/180	24.2±0.6 to 25±0.9 ^a	Diclofenac (150mg) and Diclofenac (150mg) + Methylprednisolone (40mg)	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Borea et al., 1996</i>	139	63/76	24.4±6.4 to 27.4±10.4 ^a	Ibuprofen-arginine (400mg) and Naproxen sodium (50mg)	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Chiu et al., 2005</i>	49	17/32	22.27±3.54 to 23±4.70 ^a	Rofecoxib (50mg) and Ibuprofen (400mg)	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Jung et al., 2005</i>	80	37/43	24.4±4.9 to 24.4±5.5 ^a	Talniflumate (370 mg)	Placebo	VAS/NR/NR	No/NR/NR
<i>Aoki et al., 2006</i>	91	34/57	24.0±1.0 to 26.0±1.1 ^a	Meloxicam (10mg) and Ampiroxicam (27mg)	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Morse et al., 2006</i>	48	26/22	28.2±10.9 to 30.1±9.5 ^a	Rofecoxib (50mg) and Ibuprofen (400mg)	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Pektas et al., 2007</i>	40	15/25	23.7±0.9*	Diflunisal (1000mg) and Lornoxicam (16mg)	NR	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Lau et al., 2009</i>	30	12/18	23.6*	Ibuprofen-arginine (400mg)	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Kaczmarzyk et al., 2010</i>	68	20/48	22.6±0.7 to 23.1±0.8 ^a	Ketoprofen (100mg)	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Lustenberger et al., 2011</i>	16	11/05	23.12*	Ibuprofen (400mg) and Lornoxicam (8mg)	NR	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Shah et al., 2012</i>	60	NR	NR	Diclofenac sodium (50mg)	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR

Table 1 (continued)

<i>Author, year</i>	<i>N</i>	<i>M/F</i>	<i>Age</i>	<i>Test drug</i>	<i>Control drug</i>	<i>Types of evaluation (pain/edema/trismus)</i>	<i>Clinical effectiveness (pain/edema/trismus)</i>
<i>Araújo et al., 2012</i>	47	NR	NR	<i>Nimesulide (100mg)</i>	<i>Tramadol (100mg)</i>	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Avelar et al., 2012</i>	25	05/20	23.4*	<i>Nimesulide (100mg) and Meloxicam (7,5mg)</i>	NR	VAS/Distances between points on the face/Mouth opening	Yes/Yes/Yes
<i>Liporaci Junior, 2012</i>	13	02/11	NR	<i>ketoprofen (150mg)</i>	Placebo	VAS/NR/NR	No/NR/NR
<i>Al-Sulkhun et al., 2012</i>	146	75/71	29.1 to 31.3 ^a	<i>Celecoxib (200mg) and Ibuprofen (400mg)</i>	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Lisboa & Pilatti, 2013</i>	42	12/30	NR	<i>Ibuprofen (600mg) + arginine (555mg) and Etoricoxib (90mg)</i>	Placebo and Dexamethasone (8mg)	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Simone et al., 2013</i>	54	19/35	22.0±3.6*	<i>Diclofenac sodium (50mg)</i>	Placebo and Dexamethasone (8mg)	VAS/NR/NR	No/NR/NR
<i>Akbulut et al., 2014</i>	42	14/28	NR	<i>Etodolac (200mg), Naproxen sodium (275mg) and Diclofenac potassium (50mg)</i>	NR	VAS/Ultrasound/Mouth opening	Yes/Yes/Yes
<i>Costa et al., 2015</i>	18	08/10	NR	<i>Eterocoxib (120mg)</i>	Placebo	VAS/Distances between points on the face/Mouth opening	Yes/No/No
<i>Kaplan & Eroglu, 2016</i>	90	25/65	23.21±4.33*	<i>Flurbiprofen (200mg), Diclofenac sodium (100mg) and Tenoxicam (20mg)</i>	NR	VAS/Distances between points on the face/Mouth opening	Yes/Yes/Yes
<i>Orozco-Solis et al., 2016</i>	36	18/18	NR	<i>Diclofenac sodium (100mg) and Meloxicam (15mg)</i>	NR	VAS/Distances between points on the face/Mouth opening	Yes/Yes/Yes
<i>Neychev et al., 2017</i>	80	NR	NR	<i>Nimesulide (100mg) e Dipyron (500mg)</i>	Placebo	VAS/NR/NR	Yes/NR/NR
<i>Albuquerque et al., 2017</i>	36	16/20	NR	<i>Ibuprofen (400mg) and Etoricoxib (120mg)</i>	Placebo	VAS/Distances between points on the face/Mouth opening	Yes/Yes/Yes
<i>Cigerim & Eroglu, 2018</i>	90	44/46	24.03±4.82*	<i>Naproxen sodium (550mg) + codeine (30mg), Diclofenac potassium (50mg) and Benzydamine (50mg)</i>	NR	VAS/Distances between points on the face/Mouth opening	Yes/Yes/Yes

N: Number of patients; M/F: Male/Female; NR: Non-reported; *: Mean; ^a: Min/Max (The study presented variation of the ages by the existence of more than one group analyzed).

Table 2

Effect						Certainty
Nº of studies	Risk of bias	NSAIDs	Placebo or others drugs	Relative (95% CI)	Absolut (95% CI)	
Inflammatory events (pain, edema, and trismus) relief after surgical removal of third molars - the one-hour analysis						
5	not serious	52/98 (53.1%)	46/98 (46.9%)	not estimable	-- por 1.000 (de 0 mais para 2 mais)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Inflammatory events (pain, edema, and trismus) relief after surgical removal of third molars - the six-hour analysis						
5	not serious	79/151 (52.3%)	72/151 (47.7%)	not estimable	-- por 1.000 (de 0 mais para 2 mais)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Inflammatory events (pain, edema, and trismus) relief after surgical removal of third molars - the 24-hour and 48-hour analysis						
4	not serious	142/269 (52.8%)	127/269 (47.2%)	not estimable	-- por 1.000 (de 0 mais para 1 mais)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Inflammatory events (pain, edema, and trismus) relief after surgical removal of third molars- The total consumption of rescue medication						
3	not serious	58/104 (55.8%)	46/104 (44.2%)	not estimable	-- por 1.000 (de 0 mais para 1 mais)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Inflammatory events relief after surgical removal of third molars - consumption of the first rescue medication						
3	not serious	150/299 (50.2%)	149/299 (49.8%)	not estimable	-- por 1.000 (de 0 menos para 1 mais)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Inflammatory events relief after surgical removal of third molars - The number of patients who needed to perform rescue medication						
6	not serious	172/360 (47.8%)	188/360 (52.2%)	not estimable	-- por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERATE

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence: High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. **Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. **Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. **Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.

LEGENDS

Fig. 1. shows a flow diagram of study identification, screening, and inclusion process. Adapted from PRISMA. * References of the 12 excluded articles are listed in Appendix B.

Fig. 2. Risk of bias summary: review the authors' judgments about each item risk of bias for each study included in the meta-analysis.

Fig. 3. Summary bias risk: review the authors' judgments about each risk item bias for each study included in the systematic review.

Fig. 4. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies in the meta-analysis.

Fig. 5. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies in the systematic review.

Fig. 6. Meta-analysis of pain by VAS

Fig. 7. Funnel plot - analysis of pain by VAS

Fig. 8. Meta-analysis of the total consumption of rescue medication

Fig. 9. Funnel plot – analysis of the total consumption of rescue medication

Fig. 10. Meta-analysis of the time for consumption of the first rescue medication

Fig. 11. Funnel plot – analysis of the time for consumption of the first rescue medication

Fig. 12. Meta-analysis of the number of patients who needed to perform rescue medication

Fig. 13. Funnel plot – analysis of the number of patients who needed to perform rescue medication

Table 1. Characteristics of the studies included in the systematic review.

Table 2. Summary of findings table (GRADE criteria).

CAPÍTULO 2

Página de Título

Comparação de estratégias de analgesia preemptiva envolvendo fotobiomodulação com laser de baixa intensidade e nimesulida, sob desfechos clínicos e qualidade de vida, em cirurgias de terceiros molares inferiores: um ensaio clínico randomizado, boca-dividida, bifatorial, controlado.

Edson Luiz Cetira Filho^a, Fábio Wildson Gurgel Costa^b.

^a Divisão de Cirurgia Bucomaxilofacial, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

^b Divisão de Radiologia Oral, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

Autor correspondente: Fábio Wildson Gurgel Costa. Rua Monsenhor Furtado, 1273 - Rodolfo Teófilo – Fortaleza – Ceará – Brasil. CEP: 60430-355

Tel: +55 85 3366-8232

E-mail: fwildson@yahoo.com.br

Conflito de Interesse: Nenhum.

Financiamento: Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil (Chamada MCTIC / CNPq nº 28/2018; protocolo nº 427620/2018-0).

RESUMO

Proposição: Este estudo comparou o efeito da fotobiomodulação com laserterapia de baixa intensidade (LBI) e da nimesulida sobre parâmetros inflamatórios (dor, edema e trismo) e qualidade de vida relacionados à remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores (3MI). **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico, boca-dividida, randomizado, bifatorial, triplo cego, controlado, com 40 voluntários que necessitaram da remoção de 3MI em posições semelhantes. Estes foram alocados a depender do uso ou não de nimesulida 100mg, 1 hora antes da cirurgia, bem como o uso ou não de LBI no período pré-operatório. Consumo de medicação de resgate e intensidade de dor foram avaliados no pós-operatório (2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 e 72 h e 7 dias). Edema e abertura bucal máxima foram avaliados no pré-operatório e 24 h, 72 h e 7 dias após a cirurgia. Além disso, foi avaliada a qualidade de vida (questionário OHIP-14) seguindo os períodos: pré-operatório e 24 h, 72 h e 7 dias após a cirurgia. **Resultados:** Picos de dor ocorreram após 6 h (grupo placebo) e 8 h (grupo nimesulida). No grupo placebo, o LBI proporcionou escores médios de dor significativamente menores do que o subgrupo sem LBI após 4 h ($p=0,009$) e 6 h ($p=0,048$). Quanto ao edema, a medida Ang-Ceo mostrou um menor valor após sete dias ($p=0,037$) e um menor efeito cumulativo ($p=0,036$) no grupo placebo com LBI. Evidenciou-se um efeito direto do LBI ($p=0,047$) na redução da média de escores de insatisfação global de qualidade de vida. **Conclusões:** O uso preemptivo de nimesulida retardou apenas o pico de dor. O LBI reduziu edema e trismo, contribuindo para uma melhor avaliação da qualidade de vida. O benefício da associação de ambas as estratégias não foi superior ao uso isolado de LBI.

Palavras-chave: Terceiro Molar, Analgesia, Anti-Inflamatórios não Esteroides, Terapia com Luz De Baixa Intensidade, Qualidade de Vida, Ensaio Clínico.

ABSTRACT

Purpose: This study compared the effect of photobiomodulation with low-intensity laser therapy (LLT) and nimesulide on inflammatory parameters (pain, edema and trismus) and quality of life related to surgical removal of lower third molars (3MI). **Methods:** A clinical trial, split-mouth, randomized, bifactorial, triple blind, controlled, was carried out with 40 volunteers who required the removal of 3MIs in similar positions. These were allocated depending on whether or not 100mg nimesulide was used, 1 hour before surgery, as well as the LBI protocol. Rescue medication consumption and pain intensity were assessed in the postoperative period (2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 and 72 hours and 7 days). Edema and maximum mouth opening were evaluated in preoperative and 24h, 72h and 7 days after surgery. Also, quality of life was assessed (OHIP-14 questionnaire) was evaluated following periods: preoperative and 24 h, 72 h and 7 days after surgery. **Results:** Pain peaks occurred after 6 h (placebo group) and 8 h (nimesulide group). In the placebo group, the LLT provided mean pain scores significantly lower than the subgroup without LLT after 4 h ($p = 0.009$) and 6 h ($p = 0.048$). As for edema, the Ang-Ceo measure showed a lower value after seven days ($p = 0.037$) and a lesser cumulative effect ($p = 0.036$) in the placebo group with LBI. There was a direct effect of the LLT ($p = 0.047$) on the reduction of the average scores of global dissatisfactions with quality of life. **Conclusions:** The preemptive use of Nimesulide delayed the peak of pain. LLT reduced edema and trismus, contributing to a better assessment of quality of life. The benefit of the association of both strategies was not higher than the isolated use of LLT.

Keywords: Third molar; Analgesia; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Low-Level Light Therapy; Quality of life; Clinical trial.

INTRODUÇÃO

O conceito de analgesia preemptiva, relatado classicamente por Patrick Wall, em 1988, consiste na redução da dor pós-operatória através da administração de medicamentos antes do trauma cirúrgico¹. De acordo com alguns estudos, quando estímulos periféricos dolorosos são transmitidos ao sistema nervoso central (SNC), o processo de sensibilização central, denominado plasticidade neural, ocorre e contribui para a hiperalgesia e alodinia pós-operatória².

Com relação ao emprego da fotobiomodulação com laser de baixa intensidade (LBI), Petrini *et al.*³ empregaram a LBI como estratégia preemptiva e preventiva, pré ou pós-operatória, em cirurgias de terceiros molares inferiores e constataram que o uso pré-operatório resultou em um melhor controle da dor pós-operatória, bem como um menor consumo de medicação analgésica de resgate nas primeiras 24 horas após a remoção dos terceiros molares mandibulares. Já edema e trismo foram reduzidos em ambos os grupos estudados, sem haver diferença estatisticamente significativa quanto ao tipo de protocolo de laserterapia. Landucci *et al.*⁴ reportaram que a LBI de forma isolada e preventiva foi efetiva na redução do desconforto pós-operatório (dor, edema e trismo) associado à exodontia de terceiros molares. Uma possível explicação do efeito analgésico do LBI é a capacidade de modular várias vias de sinalização e mecanismos fisiológicos envolvidos na analgesia, como o aumento dos níveis de β -endorfina e a modulação de compostos bioquímicos relacionados à dor, incluindo a substância P, TNF-alfa e COX-2⁵⁻⁷. Um estudo em animais indica que a LBI pré-operatória pode atuar localmente para prevenir dano muscular isquêmico, atuando na via do estresse oxidativo, diminuindo o relançamento de ROS, enquanto aumenta os níveis de antioxidantes e proteínas de choque térmico⁸.

No contexto da analgesia preemptiva em ensaios clínicos com cirurgias de terceiros molares, a administração pré-cirúrgica de um anti-inflamatório não-estereoidal (AINE) representaria um tratamento analgésico que preveniria o estabelecimento de um processamento alterado de um *input* aferente, o que amplificaria a dor pós-operatória^{9,10}. Segundo Dejean *et al.*¹¹, acredita-se que essa estratégia, além de proporcionar conforto ao paciente, reduz o consumo de analgésicos para o controle da dor no período pós-operatório, o que abreviaria o tempo de recuperação do paciente. A adoção desse método como uma prática clínica padrão tem sido adiada, por controvérsias existentes sobre o regime farmacológico/posológico de maior eficácia analgésica que deve ser introduzido antes do trauma cirúrgico (analgesia preemptiva), após a lesão tecidual, mas antes do início da dor (analgesia preventiva) ou pela

administração repetida de analgésicos de acordo com o curso pós-operatório. Em adição, Katz e McCartney¹², enfatizam que a inclusão de grupos controle apropriados na avaliação do tempo da administração dos analgésicos em relação à incisão cirúrgica é fundamental para uma melhor análise do método no campo das pesquisas com analgesia preemptiva.

Com vistas ao estabelecimento da analgesia preemptiva em cirurgias para remoção de terceiros molares, alguns recursos farmacológicos têm sido extensivamente pesquisados, especialmente os AINE¹³. Nesse contexto, um dos agentes mais comumente utilizados para controle da dor é a nimesulida. Segundo alguns autores^{14,15}, tal medicamento é um inibidor seletivo da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) e que apresenta propriedades analgésica, antipirética e anti-inflamatória. O efeito anti-inflamatório da nimesulida é caracterizado por um efeito inibitório em vários tipos de células, não observado com outros AINEs. De fato, a nimesulida inibe a ativação polimorfonuclear e de eosinófilos e a quimiotaxia¹⁶⁻¹⁸ com redução na liberação de citocinas; além disso, a nimesulida inibe a ativação de mastócitos e a liberação de histamina^{19,20}. Este amplo perfil farmacológico, diferente de todos os outros AINEs, foi atribuído a outros mecanismos moleculares além da inibição da COX-2²¹. Quando comparado aos AINE convencionais, é bem tolerado e causa menos efeitos adversos gastrointestinais. A nimesulida não promove distúrbios sanguíneos ou efeitos de coagulação significativos quando administrada numa dose diária de 200 mg. Além disso, a nimesulida exhibe início rápido do seu efeito analgésico (cerca de 15 minutos), sendo, portanto, uma opção viável quando o alívio rápido da dor é necessário. Sua eficácia na atenuação dos eventos inflamatórios decorrentes da remoção de terceiros molares foi observada pelo presente proponente em um trabalho de colaboração publicado por Pouchain *et al.*¹⁵, no qual a nimesulida foi empregada em um modelo de analgesia pós-operatória. Em comum aos estudos envolvendo o uso de nimesulida em cirurgia de terceiros molares, especialmente na modalidade preemptiva, observa-se sua ação mais em termos de redução dos escores de dor do que para medidas faciais representativas de edema, bem como o trismo, o que reforça a necessidade de estudos que aliem diferentes estratégias de intervenção pré-operatória¹⁵.

A perspectiva na saúde sugere que o objetivo final dos cuidados odontológicos não é apenas a ausência de cáries ou de doença periodontal, mas também o bem-estar mental e social do paciente. Além disso, os pacientes submetidos a estes tipos de cirurgias orais apresentam desconfortos e dores que fazem com que eles se afastem de suas atividades laborais, repercutindo, também, em prejuízos financeiros²². Assim, o entendimento do impacto de procedimentos cirúrgicos na qualidade de vida dos pacientes é fundamental²³.

Dessa forma, o objetivo do presente ensaio clínico randomizado foi avaliar parâmetros clínicos (dor, edema e trismo) e qualidade de vida após a remoção de terceiros molares mandibulares de pacientes submetidos a protocolos de analgesia preemptiva envolvendo o uso de fotobiomodulação com LBI e nimesulida 100 mg, utilizados de forma isolada ou combinada.

MATERIAIS E MÉTODOS

Considerações éticas

Este trabalho foi realizado de acordo com as Normas de Pesquisa em Saúde da Universidade Federal do Ceará e do Conselho Nacional de Saúde brasileiro (Resolução nº 466 de 2012). O protocolo de pesquisa foi submetido à apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará (Número de aprovação 3.358.496). Os voluntários do presente estudo receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no qual foram explicados os objetivos, metodologia, bem como riscos e benefícios relacionados, sendo respeitado o sigilo dos mesmos. Além disso, o Tratado de Helsinki foi lido e seus direcionamentos foram seguidos e respeitados.

Desenho do estudo

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, boca-dividida, prospectivo, triplo cego, controlado, fatorial 2X2, e de caráter analítico. Este foi cadastrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC), o qual está hospedada em endereço eletrônico específico (<https://ensaiosclinicos.gov.br>). Em adição, ressalta-se que o presente ensaio clínico seguiu os itens descritos na última versão do “*Consolidated Standards of Reporting Trials*” CONSORT (<http://www.consort-statement.org/extensions/checklists>).

Participantes

Foram convidados a participar deste estudo indivíduos recrutados da demanda espontânea do Serviço de Cirurgia Bucodentária do curso de Odontologia da Universidade Federal do Ceará, necessitando de extração de ambos os terceiros molares inferiores. Os voluntários foram inicialmente avaliados quanto aos critérios de elegibilidade que nortearam o processo de seleção dos participantes deste ensaio clínico, tendo como base os adotados por Albuquerque *et al.*²⁴ Uma ficha clínica apropriada foi preenchida no momento da consulta inicial e durante os períodos pós-operatórios. Além disso, todos os parâmetros de biossegurança foram tomados e os pacientes avaliados quanto a sinais clínicos ou queixas referentes à pandemia associada ao Coronavírus (SARS-COV-2)²⁵.

Indivíduos saudáveis (ASA I) de ambos os sexos, idade entre 18 e 35 anos, com necessidade de remoção dos dois terceiros molares inferiores, foram convidados a participar deste estudo. Além desses, os seguintes critérios de inclusão também foram adotados: (1) terceiros molares mandibulares retidos; (2) terceiros molares que apresentarem, em radiografia panorâmica, padrões similares de formação de raízes, posição e grau de impacção quando comparados os lados direito e esquerdo de cada voluntário.

Foram excluídos voluntários que atenderam a pelo menos um dos seguintes critérios: (1) histórico de fotossensibilidade; (2) tabagistas, gestantes ou lactantes; (3) usuários de medicações que interagissem com as drogas utilizadas neste estudo; (4) portadores de bandas ortodônticas em segundos molares mandibulares; (5) histórico confirmado de alergia a AINE; (6) sinais de qualquer condição inflamatória ou infecciosa pré-operatória; (7) doenças sistêmicas; (8) distúrbios neurológicos; além disso, (9) o voluntário que fez uso de qualquer AINE em um período de até 21 dias antes do procedimento cirúrgico também foi excluído da pesquisa, em virtude da possibilidade de ocorrer efeito residual do anti-inflamatório eventualmente utilizado, podendo influenciar nos desfechos do presente estudo²⁴.

Como critérios de remoção que foram considerados durante o desenvolvimento do estudo, (1) pacientes que não seguiram às recomendações pós-operatórias; além de (2) procedimentos cirúrgicos que excederem 02 horas; ou ainda, (3) pacientes que não retornarem para as consultas de avaliação pós-operatória.

Intervenções

Em consulta prévia ao procedimento cirúrgico, foram coletados dados referentes a sexo, idade, estado de saúde geral, hemograma, contagem de plaquetas, razão normalizada internacional (INR), glicemia em jejum. Uma radiografia panorâmica também foi requisitada e os seguintes dados foram coletados: grau de desenvolvimento dentário (estágios de Nolla), nível de impacção do terceiro molar e posição dos mesmos de acordo com classificação de Pell e Gregory e Winter. Em adição, foi utilizado o índice de Pernambuco para avaliar o grau de dificuldade cirúrgica²⁶. Esse índice foi validado e baseia-se em escores atribuídos a variáveis relacionadas ao terceiro molar (classificações de Pell e Gregory e Winter; curvatura radicular; número de raízes; relação com o segundo molar), além de idade e índice de massa corpórea. Ao final, a dificuldade cirúrgica é classificada em baixa (8-12 escores), moderada (13-17 escores) e alta (18-22 escores)²⁶.

Os procedimentos cirúrgicos foram agendados para serem realizados em duas sessões clínicas distintas (um lado de cada vez), com um intervalo de no mínimo 28 dias entre as

mesmas²⁴. Todos os pacientes foram submetidos a uma técnica cirúrgica padronizada e respaldada por evidência científica, realizada em ambiente ambulatorial, sob anestesia local, seguindo um rigoroso controle de biossegurança quanto ao Coronavírus. Um único cirurgião bucomaxilofacial, com três anos de experiência na respectiva especialidade, realizou todos os procedimentos cirúrgicos.

O mesmo protocolo cirúrgico foi adotado para ambos os lados da boca com o objetivo de reduzir as diferenças no nível de trauma intraoperatório. A remoção dos terceiros molares inferiores foi realizada sob anestesia local com mepivacaina 2% e epinefrina 1:200.000 (Mepivalem AD; Dentsply, EUA), utilizando um total de dois cartuchos contendo 1,8 ml da solução anestésica em cada um destes. Um retalho triangular de espessura total foi realizado, seguido por ostectomia periférica ou odontosseção usando broca em alta rotação arrefecida com soro fisiológico 0,9%. Ao final, a ferida cirúrgica foi rigorosamente fechada através de sutura com fio de seda 4-0.

Os indivíduos considerados elegíveis para participar do presente estudo foram randomicamente alocados, através de uma lista de números aleatórios gerados no Microsoft Excel[®] por meio da função *randbetween*²⁴, em um de dois grupos farmacológicos a depender do uso de nimesulida 100mg, 1 hora antes do procedimento cirúrgico, ou do uso de um comprimido placebo, 1 hora antes do procedimento cirúrgico. Para prover o delineamento fatorial 2X2, e considerando que cada paciente foi controle dele mesmo (desenho metodológico boca-dividida), o lado da face foi também aleatorizado (1 hora antes do procedimento cirúrgico), podendo ser realizado um protocolo de fotobiomodulação com LBI ou uma simulação deste protocolo, a qual consistiu em utilizar o aparelho no modo desligado e estando o paciente com seus olhos vendados²⁷. Tanto a nimesulida como o placebo foram manipulados e dispensados de forma similar em cápsulas para que fosse preservado o cegamento do estudo.

No período pós-operatório, todos os voluntários de ambos os grupos do estudo foram instruídos a utilizar medicação de resgate caso fosse necessário. Foi prescrito dipirona 500mg (em intervalos de 6 horas) em virtude de ser recomendada como medicação de resgate em metodologia similar a esta²⁸, não sendo utilizado a prescrição de digluconato de clorexidina 0,12%. Todos os pacientes foram instruídos a ingeri-la quando houvesse dor ou desconforto local. Instruções pós-operatórias também foram lidas e explicadas com a devida atenção para cada paciente, incluindo seguir dieta líquida e fria, bem como utilizar compressa facial gelada na região operada, durante as primeiras 24 horas, realizar higiene oral, e evitar bochechos vigorosos para prevenir a ocorrência de hemorragia pós-cirúrgica. Os pacientes foram informados que deveriam entrar em contato com o cirurgião inicialmente por telefone no caso

de sangramento persistente ou se julgassem necessário. Além disso, os pacientes também foram solicitados a relatar quaisquer sintomas físicos experimentados durante os períodos pós-operatórios do estudo, tais como náusea, vômito, tontura, cefaleia, insônia e sinais de infecção. Nos casos em que fosse constatada a presença de processo infeccioso, seria prescrita amoxicilina 500mg (em intervalos de 8 horas, por 7 dias).

O protocolo de LBI foi realizado através do aparelho de laser de baixa potência de diodo composto por gálio-alumínio-arsênio (Ga-Al-As), modelo Therapy XT[®] (DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil), com emissão contínua em potência de 100mW (0,1 W) e diâmetro da fibra de 600µm em contato com a mucosa bem como com a pele²⁷. Seguindo o protocolo dos referidos autores²⁷, os pacientes alocados para a LBI receberam uma energia total de 24 J (3J por ponto) e potência radiante do laser de 100 mW, densidade de potência 3537 mW/cm², densidade de energia de 106 J/cm² (infravermelho). Intraoralmente, 4 pontos de irradiação por 30 segundos foram aplicados nas seguintes localizações: (I) região da sutura (meio da cavidade óssea); (II) face lingual (terço cervical); (III) face lingual (terço médio); e (IV) face lingual (terço apical). Extraoralmente também houve 4 pontos (30 segundos cada – 3J) relativos ao músculo masseter: (I) o mais inferior do músculo masseter (perto da inserção da mandíbula); (II) região intermediária inferior; (III) região intermediária superior; e (IV) e na região superior (próximo à inserção do arco zigomático)^{29,30}.

Desfechos

O desfecho primário foi a ocorrência de alterações nos parâmetros clínicos relacionados aos eventos inflamatórios (dor, edema e trismo). O desfecho secundário foi o impacto sobre a qualidade de vida referente à primeira semana do período pós-operatório. Para tanto, a medição dos referidos desfechos foi baseada nas seguintes metodologias:

Avaliação de dor pós-operatória

A medição do desfecho relacionado à ocorrência de dor pós-operatória foi realizada por meio da avaliação da intensidade de dor e necessidade de medicação de resgate. Os voluntários foram devidamente instruídos a utilizarem uma escala visual analógica (EVA) de 10 cm, a qual consiste em uma escala com valores variando do 0 (ausência de dor/desconforto) a 10 (máxima dor/desconforto) e que tem sido utilizada comumente em ensaios clínicos de dor relacionados à remoção de terceiros molares mandibulares^{15,24,31}. Antes do procedimento cirúrgico, cada paciente recebeu explicações de como indicar a intensidade de dor através da EVA. Após o procedimento cirúrgico, cada paciente recebeu um formulário para que o mesmo possa anotar

em casa os valores de dor pós-operatória, no qual o referido documento foi devolvido ao pesquisador no dia de remoção da sutura (sétimo dia pós-cirúrgico). Nesse sentido, os voluntários deste estudo foram solicitados a informar os escores de intensidade de dor nos seguintes períodos de avaliação pós-operatória: 0 (fim do procedimento cirúrgico), 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48 e 72 horas, bem como 7 dias; essas informações foram colhidas via aplicativo *Whatsapp* nos períodos nos quais não havia a consulta de modo presencial. Adicionalmente, o formulário que cada paciente recebeu constou de espaço para que o mesmo pudesse anotar o tempo de duração necessário para a ingestão da primeira medicação de resgate (caso necessária) conforme realizado por Costa *et al.*³¹, bem como o consumo diário de medicações de resgate que os pacientes venham a ingerir no período pós-operatório.

Avaliação de edema e trismo pós-operatórios

Um avaliador externo à equipe cirúrgica realizou estas mensurações.

Para a medição do edema, foram utilizadas linhas entre determinados pontos faciais no lado operado^{24,31}. Tais distâncias foram medidas em centímetros a partir do ângulo mandibular (Ang) até: tragus (distância Ang-Tr); canto externo do olho (distância Ang-Ceo); asa do nariz (distância Ang-An); comissura labial (distância Ang-Cl); pogônio mole (distância Ang-Pog). As diferenças obtidas entre os valores pré-operatórios e os obtidos nas avaliações pós-operatórias (24 horas, 72 horas e 7 dias) foram comparadas entre os grupos do estudo (Figura 1).

A avaliação da limitação da abertura bucal (trismo) foi medida por meio da capacidade de abertura bucal máxima em períodos determinados (24 horas, 72 horas e 7 dias) e referente a cada grupo metodologicamente delineado para esta pesquisa. Para tanto, foi utilizado um paquímetro digital interposto entre as bordas incisais dos incisivos centrais superiores e inferiores^{24,31}.

Qualidade de vida

Para avaliação da qualidade de vida, cada paciente recebeu um questionário para ser respondido, denominado de “*Oral Health Impact Profile*” (OHIP-14), o qual foca basicamente em efeitos negativos²³. Cada paciente foi requerido a responder os questionários na consulta inicial, com 24 horas após o procedimento cirúrgico e ao final de 7 dias pós-operatórios.

O questionário OHIP-14 consiste em 14 perguntas distribuídas entre sete domínios: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, deficiência física, deficiência psicológica, incapacidade social e desvantagem social. Foram aplicadas duas questões para

cada um desses domínios. As perguntas referiam-se a quantas vezes os indivíduos experimentaram dificuldade para mastigar, dificuldade em pronunciar palavras, desconforto para comer, preocupação devido a problemas dentários, menos sabor nos alimentos, interromper refeições, sentir-se chateado ou ter vergonha, evitar sair ou enfrentar problemas e ser incapaz de trabalhar por causa de problemas dentários. Além disso, recuperação clínica tardia foi considerada caso o paciente retornasse e fosse constatada necessidade de instituição de um ou mais dos quatro seguintes procedimentos: prescrição de antibiótico ou analgésico, reabertura da cirurgia ferida, debridamento da ferida cirúrgica ou colocação de gaze estéril no local da cirurgia³².

Prevalência, extensão e severidade dos escores foram calculados no pré-operatório e no pós-operatório de acordo com a metodologia descrita por Shugars *et al.*²³ A porcentagem de voluntários que relataram um ou mais itens “razoavelmente” ou “muito frequentemente” representou uma medida de prevalência. Um item relatado como “com bastante frequência” ou “muito frequentemente” foi considerado importante clinicamente e prejudicial à qualidade de vida. Além disso, o escore de extensão de cada sujeito foi computado como sendo o número de itens relatados “com bastante frequência” ou “muito frequentemente”, enquanto a severidade foi computada como sendo a soma das pontuações do OHIP-14, codificadas da seguinte forma: Nunca? (0 pontos), quase nunca? (1 ponto), ocasionalmente? (2 pontos), razoavelmente frequentemente? (3 pontos) e muitas vezes? (4 pontos).

Os questionários foram aplicados por um colaborador que não conhecia o grupo ou subgrupo para o qual pertencia o paciente, bem como não participou da realização dos procedimentos cirúrgicos ou mesmo da medição dos demais desfechos, permitindo, portanto, o cegamento do estudo.

Tamanho da amostra

Baseado no estudo de Sierra *et al.*²⁷, que observou redução das medidas de edema após 7 dias da remoção de terceiros molares inclusos utilizando laser de baixa intensidade por acesso intraoral em comparação a um grupo controle ($0,6 \pm 0,3$ cm versus $1,0 \pm 0,4$ cm), estimou-se ser necessário avaliar uma amostra de 17 pacientes por grupo do estudo usando um poder de 90% e um a confiança de 95%. Tendo em vista a possibilidade de perda de amostra no período de avaliação pós-operatória, acresceu-se 10% sobre esta, totalizando 20 pacientes por cada grupo definido nesta pesquisa.

Randomização

O método utilizado para gerar a sequência de alocação aleatória foi feito por meio da função “*randbetween*” do programa Microsoft Excel® versão 2020. A randomização foi do tipo simples, sem haver qualquer restrição. O mecanismo utilizado para implementação da sequência de alocação aleatória foi por meio de envelopes contendo números de randomização em seu lado externo. Quando abertos, tais envelopes mostrariam ao cirurgião o grupo ao qual iria pertencer o voluntário do estudo. Um colaborador que não participou de nenhuma etapa do estudo foi o responsável por gerar a sequência de alocação randômica, bem como por organizar e distribuir devidamente os participantes nos grupos e subgrupos do ensaio clínico.

Cegamento

Para prover o triplo cegamento deste estudo, paciente, pesquisador e estatístico desconheceram a qual grupo ou subgrupo pertencia cada voluntário³³. Antes dos procedimentos cirúrgicos, uma lista contendo a distribuição aleatória de todos os sítios cirúrgicos (lados direito e esquerdo) e respectivas formulações farmacêuticas administradas foi mantida em um envelope selado por um colaborador externo que não teve conhecimento do protocolo do estudo até a análise final dos dados. Além disso, o colaborador preencheu os dados obtidos em uma tabela eletrônica com os grupos do presente estudo codificados por letras “A” e “B” (placebo e nimesulida, respectivamente), e subgrupos “C” e “D” (sem LBI e com LBI, respectivamente) a fim de garantir o cegamento do estatístico. A análise estatística foi realizada inicialmente de forma codificada e, somente após a obtenção dos resultados, tais códigos foram revelados.

Métodos estatísticos

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel® versão 2020 e exportados para o software IBM® SPSS® Statistics for Windows®, versão 20 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA), no qual as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95%.

Foram expressas as frequências absoluta e percentual dos dados clínicos e pré-operatórios, bem como as médias e desvio-padrão das variáveis relacionadas a dor, edema e qualidade de vida. Os dados foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e as medidas de edema foram analisadas por meio dos testes t pareado e repeated-measures-ANOVA/Bonferroni (dados paramétricos) e os escores de dor e qualidade de vida por meio dos testes de Wilcoxon e Friedman/Dunn (dados paramétricos).

RESULTADOS

Perfil sociodemográfico e caracterização da amostra

Quinhentos pacientes foram inicialmente avaliados em relação aos critérios de elegibilidade do presente estudo. Desse total, 460 foram excluídos conforme detalhado na Figura 2. A amostra final foi composta de por 40 voluntários (8 homens e 32 mulheres), totalizando 80 sítios cirúrgicos, os quais foram divididos em subgrupos de 20 procedimentos por grupo. Não houve perda amostral em nenhum dos grupos. A maior parte dos pacientes era adultos jovens com média de idade similar entre os grupos do estudo (80%) ($p>0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao perfil sociodemográfico (Tabela 1), posição radiográfica dos terceiros molares, número médio de tubetes anestésicos utilizados, tempo cirúrgico, frequência de odontosecção, dificuldade cirúrgica com o uso o Índice de Pernambuco e os estágios de Nolla (Tabela 2).

Escores de dor e consumo de medicação de resgate

Os escores de dor mostraram-se aumentados significativamente após 2h do procedimento cirúrgico, com picos de dor no período pós-operatório de 6 horas no grupo placebo e após 8 horas no grupo nimesulida. Ainda considerando o pico de dor, foram observadas menores médias dos escores da EVA quando o LBI foi utilizado tanto no grupo placebo ($3,80\pm 2,26$) quanto no de nimesulida ($2,75\pm 2,71$). Em relação ao grupo placebo, houve redução significativa em relação ao pico de dor após 10h tanto no subgrupo sem LBI ($p<0,001$) como no subgrupo com LBI ($p<0,001$). No grupo nimesulida, essa redução ocorreu após sete dias nos subgrupos sem LBI ($p=0,025$) e com LBI ($p=0,031$). No grupo placebo, o emprego do LBI proporcionou escores médios de dor significativamente menores do que o subgrupo sem LBI após 4h ($p=0,009$) e 6h ($p=0,048$) da exodontia, bem como no efeito cumulativo ao longo de todo o estudo ($p=0,036$). No grupo nimesulida, a análise multifatorial demonstrou que esse AINE, independente do uso ou não de LBI ($p=0,065$), reduziu significativamente os escores médios de dor após 4h ($p=0,045$) (Tabela 3). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos do estudo com relação à média de medicação de resgate consumida ($p=0,858$) (Figura 3).

Trismo e medidas de avaliação do edema facial

Ambos os grupos apresentaram redução significativa do limite máximo de abertura bucal após 24h do procedimento cirúrgico, com aumento significativo desse parâmetro no pós-operatório de sete dias ($p < 0,001$; Tabela 4).

De acordo com a Tabela 4, as medidas Ang-Tr e Ang-Ceo mostraram, em ambos os grupos do estudo, maiores valores estatisticamente significantes após 24h da exodontia. Tanto no grupo placebo como no grupo nimesulida, a redução significativa do edema facial ocorreu até sete dias do procedimento cirúrgico. A medida Ang-Ceo mostrou um menor valor após sete dias ($p = 0,037$) e um menor efeito cumulativo ($p = 0,036$) no grupo placebo associado ao uso do LBI.

Em ambos os grupos do estudo, a medida Ang-An mostrou pico estatisticamente significativo no pós-operatório de 24h e até sete dias após o procedimento cirúrgico (Tabela 4). Não houve redução significativa dessa medida quando o LBI foi associado à nimesulida; porém, o grupo placebo apresentou redução dessa medida quando o LBI foi utilizado (pós-operatório de 24h, $p = 0,007$; efeito cumulativo dos períodos de avaliação, $p = 0,034$).

As medidas Ang-Cl e Ang-Pog mostraram maiores valores estatisticamente significantes após 24h da exodontia em ambos os grupos do estudo, sendo que a redução significativa dessas medidas ocorreu após sete dias do procedimento cirúrgico. O uso isolado ou combinado de LBI e nimesulida não proporcionou uma redução estatisticamente significativa dessas variáveis analisadas (Tabela 4).

O efeito cumulativo total das medidas estudadas mostrou que o LBI no grupo placebo reduziu significativamente o edema ($p = 0,034$), enquanto no grupo nimesulida não foi observado tal achado ($p > 0,05$) (Tabela 4).

Impacto sobre a qualidade de vida relacionada a saúde bucal

A Tabela 5 descreve os achados relacionados aos escores dos domínios do OHIP-14 segundo os períodos de avaliação do presente estudo. Em ambos os grupos do estudo houve aumento significativo dos escores médios de limitação funcional e dor física após 24h e redução após sete dias. No grupo placebo, o uso de LBI mostrou menor valor da média dos escores de limitação funcional ($p = 0,027$) e dor física ($p = 0,033$) e do efeito cumulativo desses domínios ($p = 0,020$ e $p = 0,034$, respectivamente). Nesse grupo, foi observada redução significativa do desconforto psicológico após sete dias do procedimento cirúrgico. No grupo nimesulida, o domínio “desconforto psicológico” não evidenciou variação significativa na média dos escores ao longo de sete dias, independente da associação ($p = 0,054$) ou não ($p = 0,071$) com o LBI.

A média dos escores de insatisfação quanto à desabilidade física exibiu pico no período avaliado de 24 horas e redução significativa até sete dias do procedimento cirúrgico em cada um dos grupos do estudo, bem como não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os subgrupos dos grupos placebo e nimesulida.

Em ambos os grupos do estudo, os domínios desabilidade psicológica e social demonstraram aumento significativo da média dos escores de insatisfação após 24h do procedimento cirúrgico e redução estatisticamente significativa até 7 dias. O efeito cumulativo dos escores de ambos os referidos domínios evidenciou menores valores quando da associação com o LBI tanto no grupo placebo ($p < 0,001$) quanto no nimesulida ($p = 0,037$). No período de avaliação de 7 dias houve redução significativa na média dos escores de insatisfação relacionados ao domínio psicológico quando o LBI foi utilizado, tanto no grupo placebo ($p < 0,001$) quanto no grupo nimesulida ($p = 0,037$). Em relação ao domínio social, os grupos placebo e nimesulida, quando associados ao LBI, evidenciaram menores médias dos escores até 7 dias em comparação ao pico observado 24 horas após o procedimento cirúrgico ($p < 0,001$ em ambos os grupos).

Os escores de “Deficiências” mostraram aumento significativo após 24h e redução após sete dias nos subgrupos do grupo placebo ($p < 0,05$), sem variação significativa nos subgrupos do grupo nimesulida.

Os escores globais de qualidade de vida mostram aumento significativo após 24h e redução após sete dias em ambos os grupos do presente estudo. O uso do LBI no grupo placebo proporcionou menores médias dos escores de insatisfação global na avaliação de 7 dias em comparação ao pico observado no pós-operatório de 24 horas ($p = 0,039$), bem como menor média do efeito cumulativo desses escores ($p = 0,024$). Além disso, análise estatística multifatorial evidenciou um efeito direto do LBI ($p = 0,047$) na redução da média de escores de insatisfação global da qualidade de vida independente da associação com nimesulida ($p = 0,519$) após sete dias da remoção dos terceiros molares.

DISCUSSÃO

A cirurgia de remoção dos terceiros molares está geralmente associada a um quadro de dor pós-operatória de moderada a severa³⁴. A busca em promover uma melhor qualidade de vida, com os menores efeitos colaterais em pacientes submetidos a tais procedimentos, tem sido um campo de contínuas pesquisas na área de Cirurgia Bucomaxilofacial. Nesse contexto, o presente trabalho avaliou diferentes estratégias de analgesia preemptiva, incluindo o uso de LBI associado ou não à nimesulida. O interesse por tal terapêutica baseia-se na hipótese de que a

administração pré-operatória de um determinado medicamento possa reduzir a severidade da dor decorrente do procedimento cirúrgico para remoção de terceiros molares ou mesmo prevenir o estabelecimento de dor pós-operatória³¹. Em cirurgias de terceiros molares tal investigação ainda não tinha sido realizada com estudo clínico semelhante, o que reforça sua importância em trazer novos resultados para a literatura científica.

Como observado em uma recente revisão sistemática com metanálise publicada pelo presente grupo de pesquisa³⁵, os AINEs administrados de forma preemptiva são intervenções importantes no manejo dos eventos inflamatórios após a remoção de terceiros molares inferiores, bem como existe uma ampla variedade de medicamentos que atuam na via das COX e que podem ser utilizados para tal propósito. Para o presente estudo foi avaliada a eficácia da nimesulida administrada por via oral uma hora antes do procedimento cirúrgico, isolada ou associada ao LBI, em virtude de tal fármaco já ter demonstrado modulação de eventos inflamatórios pós-operatórios relacionados à cirurgia para remoção de terceiros molares^{14,15,36}. Esta metodologia tem caráter inédito, tendo relação direta com a necessidade de protocolos clínico-cirúrgicos bem estabelecidos quanto ao tema central deste estudo.

Metodologicamente, tal procedimento cirúrgico foi escolhido por se tratar de um dos melhores modelos clínicos para estudo da dor inflamatória, como observado no ensaio clínico randomizado de Albuquerque *et al.*²⁴. Esse modelo, geralmente, permite uma amostra mais homogênea por incluir indivíduos jovens e saudáveis, e utilizar uma técnica cirúrgica padronizada³⁴. Outro aspecto metodológico que dá suporte aos resultados encontrados é o fato de o desenho do estudo ter sido boca dividida, o qual permite avaliar lados cirúrgicos radiograficamente similares em termos de formação radicular e posição/grau de impação dentária no mesmo indivíduo, além de ser um desenho metodológico no qual o indivíduo é o seu próprio controle para a percepção da dor pós-operatória³⁷. Somado a esses aspectos, o grau de dificuldade cirúrgica por meio do índice de Pernambuco mostrou que o trauma operatório foi similar entre os grupos, tendo o mesmo grau de dificuldade para ambos os lados da face, o que reduz a ocorrência de viés nos resultados encontrados.

Os achados do presente estudo demonstraram que o uso da nimesulida retardou o pico de dor em comparação ao grupo placebo (8 e 6 horas, respectivamente). Em parte, tal achado pode ser explicado pelas suas propriedades farmacológicas. A nimesulida é um fármaco que apresenta um tempo de meia-vida curta, mas com início de ação rápida, em média de 15 minutos²⁸. Dessa maneira, há um processo mais rápido de redução da nocicepção periférica e central, secundária a uma redução no influxo sensorial de entrada nociceptiva do sistema nervoso periférico para o central, o qual é uma característica dos AINE³⁸. No presente estudo,

os escores médios de dor mostraram-se aumentados significativamente após 2 horas da remoção dos terceiros molares em ambos os grupos farmacológicos. O pico de dor em cirurgias para remoção de terceiros molares geralmente ocorre dentro de um período de 12 horas pós-operatórias³⁹, sendo que alguns autores demonstraram picos específicos após 5 horas⁴⁰ e 6 horas^{41,42} à intervenção cirúrgica.

No grupo nimesulida, a análise estatística multifatorial demonstrou que esse AINE, independente do uso ou não de LBI, reduziu significativamente os escores médios de dor após 4 horas. Entretanto, é mister reportar que o emprego do LBI se mostrou clinicamente benéfico, pois os escores médios da EVA foram estatisticamente inferiores no subgrupo com LBI. Esses achados podem ser suportados pelo estudo de Kahraman *et al.*²⁹, o qual demonstrou que o LBI utilizado preemptivamente em cirurgias de terceiros molares, de modo intraoral e próximo aos sítios cirúrgicos, propiciou redução de escores de dor, quando comparado ao protocolo de uso extraoral (transcutâneo), promovendo uma redução do uso de medicamentos pelos pacientes.

A média dos escores da EVA no grupo nimesulida com LBI apresentou valores menores que no grupo placebo com LBI, e quando comparados entre si os subgrupos do grupo nimesulida a associação com LBI não reduziu de forma estatisticamente significativa a média dos escores de dor. Tal fato pode refletir em uma ação de competição pelo sítio de ação quando da associação entre LBI e o AINE. Nesse contexto, pode-se especular que a administração preemptiva da nimesulida (01 hora antes do procedimento cirúrgico) tenha modulado a ação da LBI, o que parcialmente justificaria os resultados encontrados. Em uma revisão sistemática, os achados provenientes de quatro estudos em animais demonstraram que não houve resultados superiores quando da associação de AINE e LBI. Tais evidências são advindas de estudos pré-clínicos e sugerem que a LBI possa modular marcadores bioquímicos inflamatórios e produzir efeitos anti-inflamatórios locais em células e tecidos moles, com ação em vias de COX-2 à semelhança do que ocorre com o uso dos AINEs⁴³. Porém, a literatura científica ainda carece de ensaios clínicos bem delineados que forneçam melhores explicações quanto à ação do LBI concomitantemente com a administração de AINEs e uma possível competição por sítio de ação entre ambos.

Petrini *et al.*³ e Koszowski *et al.*⁴⁴ reportaram que o uso de LBI preemptivo e preventivo foi efetivo na percepção reduzida da dor e do edema pelos pacientes do grupo LBI nas primeiras 24 horas pós-operatórias. Este efeito da LBI na redução dos eventos inflamatórios pós-operatórios tem sido considerado uma consequência direta do processo de ativação do fluxo linfático e do suprimento sanguíneo, caracterizado pelo rápido aumento no número e diâmetro dos capilares nas primeiras horas até o pico na décima segunda hora e diminuição subsequente

para valores próximos do normal⁴⁵. Além disso, o efeito analgésico do LBI também pode ser explicado pela sua capacidade de modular várias vias de sinalização e mecanismos fisiológicos envolvidos na analgesia, como o aumento dos níveis de β -endorfina e influência na produção de substância P, fator de necrose tumoral- α e COX-2⁷. Outro aspecto relacionado à avaliação da dor foi o consumo de medicação de resgate, o qual não mostrou diferença estatisticamente significativa quando os grupos do estudo foram avaliados.

Como graus variados de dor, edema e trismo podem ser encontrados em praticamente todos os pacientes submetidos a remoção de terceiros molares, tal procedimento cirúrgico tem sido escolhido para avaliar os efeitos do LBI sobre o processo inflamatório relacionado aos tecidos ósseo e conjuntivo, além dos músculos envolvidos na mastigação⁴⁶. O protocolo empregado na presente pesquisa foi desenvolvido tendo como base pontos intraorais e extraorais similarmente utilizados nos estudos de Kahraman et al.²⁹ e Raiesian et al.³⁰, os quais reportaram resultados favoráveis em termos de parâmetros clínicos (dor, edema e trismo).

O efeito cumulativo total das medidas lineares faciais evidenciou que o LBI no grupo placebo reduziu significativamente o edema, mas o mesmo achado em relação a essa variável não foi observado no grupo nimesulida. Essa ação restrita do fármaco mostrou-se limitada. Há estudos que demonstraram que a nimesulida não apresentou resultados clínicos favoráveis quanto à redução de edema e trismo²⁸. Dessa forma, a ação isolada do LBI foi a principal responsável por essa ação clínica. Um estudo que corrobora com essa realidade é o de Eshghpour et al.⁴⁷ que demonstrou que o uso isolado de LBI apresentou melhores resultados clínicos quanto à dor e ao edema, quando comparado ao grupo placebo, variando as frequências de uso do aparelho de LASER em vermelho e em infravermelho. Além disso, ambos os grupos do estudo demonstraram redução significativa do limite máximo de abertura bucal após 24 horas do procedimento cirúrgico, havendo aumento significativo desse parâmetro no pós-operatório de sete dias. Os estudos de Menezes e Cury¹³ e Pouchain et al.¹⁵, corroboram com nossos achados, os quais evidenciaram melhora significativa no grau de abertura bucal somente após 72 horas da cirurgia.

Os escores globais de qualidade de vida mostram aumento significativo após 24h e redução após sete dias em ambos os grupos do presente estudo. O uso do LBI no grupo placebo proporcionou menores médias dos escores de insatisfação global na avaliação de 7 dias em comparação ao pico observado no pós-operatório de 24 horas, sendo estatisticamente significativa, bem como menor média do efeito cumulativo desses escores. Além disso, análise estatística multifatorial evidenciou um efeito direto do LBI na redução da média de escores de insatisfação global da qualidade de vida independente da associação com nimesulida após sete

dias da remoção dos terceiros molares. Assim, demonstrou-se que a redução da percepção de dor pelo uso de LBI, proporcionou aos pacientes uma melhor taxa de qualidade de vida, ao modular várias vias de sinalização e mecanismos fisiológicos envolvidos na analgesia¹⁴. O estudo de Kazancioglu *et al.*⁴⁸ corroborou com estes achados, pois mostrou que a terapias analgésicas afetaram positivamente os resultados do questionário OHIP-14, com grandes mudanças nos escores durante o período pós-operatório em comparação com o estado pré-operatório. Um aumento na pontuação média do OHIP-14 dos indivíduos no primeiro e terceiro dias pós-operatórios. No sétimo dia pós-operatório, as pontuações médias se aproximaram dos valores pré-operatórios.

Nenhum dos pacientes avaliados no presente ensaio clínico apresentou efeitos adversos relacionados ao uso da nimesulida durante o período do estudo, semelhantemente aos estudos de Barbalho *et al.*²⁸; De Menezes e Cury¹³; Da Costa Araújo *et al.*⁴⁹ Tem sido reportado uma série de efeitos colaterais relacionados à nimesulida, como sonolência, tontura, cefaleia, náusea, vômitos, alergia, síncope e dispneia. Em uma revisão sobre efeitos adversos hepáticos, foi demonstrado um maior número e gravidade de eventos hepatotóxicos em pacientes que usaram nimesulida em relação a outros AINE⁵⁰. Esses autores relataram que os pacientes com maior risco quanto à hepatotoxicidade com nimesulida eram os idosos, sexo feminino e os que tinham média de 62 dias de uso da droga. Fatores que podem explicar o não relato de efeitos adversos por causa da nimesulida foram idade dos voluntários recrutados para o presente estudo (média aproximadamente de 22 anos) e o curto período de uso desse fármaco, como encontrados nas pesquisas de Barbalho *et al.*²⁸; De Menezes e Cury¹³; Da Costa Araújo *et al.*⁴⁹ Em adição, não houve reações adversas quando do uso isolado ou combinado do LBI, como reportado na literatura científica⁵¹.

Além de ter sido realizado um ensaio clínico randomizado triplo cego, outro aspecto de relevância desse trabalho foi o seu desenho metodológico, o qual empregou um modelo estatístico bifatorial, que teve como objetivo melhor investigar os desfechos de dois grupos de estudo. De acordo com Richard⁵², tal abordagem envolve o teste de duas ou mais intervenções diferentes no mesmo grupo ao mesmo tempo (ou seja, em um período). Para o presente trabalho, o fator escolhido foi o LBI. Ao testar múltiplas intervenções simultaneamente, outro benefício dos desenhos bifatoriais é a possibilidade de minimizar o número de pacientes necessário para determinado grupo estudado. Além disso, estudos fatoriais podem abordar mais de uma pergunta de maneira eficiente, como observado no presente estudo, e aumentar o poder da amostra⁵².

Como conclusão, o uso preemptivo de nimesulida retardou o pico de dor. O LBI reduziu edema e trismo, e contribuiu em uma melhor avaliação da qualidade de vida. O benefício da associação de ambas as estratégias não foi superior ao uso isolado de LBI.

Agradecimentos

O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) concedeu ao Dr. Edson Cetira uma bolsa de estudos e ao Dr. Fábio Costa uma bolsa PQ na categoria 2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bauer HC, Duarte FL, Horliana ACRT, Tortamano IP, Perez FEG, Simone JL, Jorge WA: Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial: *Oral Maxillofac Surg* 17: 165, 2013.
2. Favarini VT, Lima CAA, Silva RA, Sato FRL: Is dipyron effective as a preemptive analgesic in third molar surgery? A pilot study: *Oral and Maxillofacial Surgery* 22: 71, 2018.
3. Petrini M, Ferrante M, Trentini P, Perfetti G, Spoto G: Effect of pre-operative low-level laser therapy on pain, swelling, and trismus associated with third-molar surgery: *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 22: e467, 2017.
4. Landucci A, Wosny AC, Uetanabaro LC, Moro A, Araujo MR: Efficacy of a single dose of low-level laser therapy in reducing pain, swelling, and trismus following third molar extraction surgery: *Int J Oral Maxillofac Surg* 45: 392, 2016.
5. Gür A, Karakoç M, Nas K, Cevik R, Saraç J, Demir E: Efficacy of low power laser therapy in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial: *Lasers Med Sci* 17: 57, 2002.
6. De Carvalho PTC, Leal Junior ECP, Alves ACA, Rambo CSM, Sampaio LMM, Oliveira CS, Albertini R, Oliveira LVF: Effect of low-level laser therapy on pain, quality of life and sleep in patients with fibromyalgia: study protocol for a double-blinded randomized controlled trial: *Trials* 13: 221, 2012.
7. Hsieh YL, Hong CZ, Chou LW, Yang SA, Yang CC: Fluence-dependent effects of low-level laser therapy in myofascial trigger spots on modulation of biochemicals associated with pain in a rabbit model: *Lasers Med Sci* 30: 209, 2015.
8. Rizzi CF, Mauriz JL, Corrêa DSF, Moreira AJ, Zettler CG, Filippin LI, Marroni NP, González-Gallego J: Effects of low-level laser therapy (LLLT) on the nuclear factor (NF)-kappaB signaling pathway in traumatized muscle: *Lasers Surg Med* 38: 704, 2006.
9. Dahl JB, Kehlet H: The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain: *Br J Anaesth* 70: 434, 1993.
10. Kissin I: Preemptive analgesia: *Anesthesiology* 93: 1138, 2000.
11. Dejean KS, Dos Santos IRM, Vasconcelos F: Preemptive analgesia in dentistry: *Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde* 14: 23, 2008.

12. Katz J, McCartney CJL: Current status of preemptive analgesia: *Curr Opin Anaesthesiol* 15: 435, 2002.
13. De Menezes SA, Cury PR: Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar: *Int J Oral Maxillofac Surg* 39: 580, 2010.
14. Avelar RL, Primo BT, Vogt BF, Silva EDO, Antunes AA, Magalhães MTC, Rocha A: Effect of Partially Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor in the Removal of Third Molars: *J Craniofac Surg* 23: 108, 2012.
15. Pouchain EC, Costa FWG, Bezerra TP, Soares ECS: Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study: *Int J Oral Maxillofac Surg* 44: 876, 2015.
16. Ottonello L, Dapino P, Pastorino G, Montagnani G, Gatti F, Guidi G, Dallegri F. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. Focus on the histoprotective potential of the drug during inflammatory processes. *Drugs (Suppl. 1)*, 29–33, 1993.
17. Dapino P, Ottonello L, Dallegri F. The anti-inflammatory drug nimesulide inhibits neutrophil adherence to and migration across monolayers of cytokine-activated endothelial cells. *Respiration* 61: 336–341, 1994.
18. Tool AT, Mul FP, Knol EF, Verhoeven AJ, Roos D. The effect of salmeterol and nimesulide on chemotaxis and synthesis of PAF and LTC₄ by human eosinophils. *Eur. Respir. J. Suppl.* 22: 141s–145s, 1996.
19. Casolaro V, Meliota S, Marino O, Patella V, De Paulis A, Guidi G, Marone G. Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 267: 1375–1385, 1993.
20. de Paulis A, Ciccarelli A, Marinò I, de Crescenzo G, Marinò D, Marone G. Human synovial mast cells. II. Heterogeneity of the pharmacologic effects of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs. *Arthritis Rheum* 40: 469–478, 1997.
21. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology* 14: 120–137, 2006.
22. Snyder M, Shugars DA, White RP, Phillips C. Pain medication as an indicator of interference with lifestyle and oral function during recovery after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1130-7, 2005.

23. Shugars DA, Gentile MA, Ahmad N, Stravropoulos MF, Slade GD, Phillpis C, Conrad SM, Fleuchaus PT, White Junior RP: Assessment of oral health-related quality of life before and after third molar surgery: *J Oral Maxillofac Surg* 64: 1721, 2006.
24. Albuquerque AFM, Fonteles CSR, Do Val, DR, Chaves HV, Bezerra MM, Pereira KMA, Silva PGB, De Lima BB, Soares ECS, Ribeiro TR, Costa FWG: Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF-a and IL-1b in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study: *Int J Oral Maxillofac Surg* 46: 1615, 2017.
25. Fiorillo L, Meto A, Ciccì F, De Stefano R. An Eventual Sars-CoV-2 Infection Prevention Protocol in the Medical Setting and Dental Office. *Int J Environ Res Public Health* 18:2593, 2021.
26. De Carvalho RWF, Vasconcelos BC: Pernambuco index: predictability of the complexity of surgery for impacted lower third molars: *Int J Oral Maxillofac Surg* 47: 234, 2018.
27. Sierra SO, Deana AM, Bussadori SK, Mota ACC, Ferrari RAM, Vale KL, Fernandes KPS: Choosing between intraoral or extraoral, red or infrared laser irradiation after impacted third molar extraction: *Lasers Surg Med* 48: 511, 2016.
28. Barbalho JC, Vasconcelos RJH, De Moraes HH, Santos LAM, Almeida RAC, Rêbello HL, Lucena EE, De Araújo SQ: Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial: *Int J Oral Maxillofac Surg* 46: 236, 2017.
29. Kahraman SA, Cetiner S, Strauss RA: The Effects of Transcutaneous and Intraoral Low-Level Laser Therapy After Extraction of Lower Third Molars: A Randomized Single Blind, Placebo Controlled Dual-Center Study: *Photomed Laser Surg* 35: 401, 2017.
30. Raiesian S, Khani M, Khiabani K, Hemmati E, Pouretzad M: Assessment of Low-Level Laser Therapy Effects After Extraction of Impacted Lower Third Molar Surgery: *J Lasers Med Sci* 8: 42, 2017.
31. Costa FWG, Soares ECS, Esses DFS, Silva PGB, Bezerra TP, Scarparo HC, Ribeiro TR, Fonteles CSR: A split-mouth, randomized, triple-blind, placebo-controlled study to analyze the pre-emptive effect of etoricoxib 120 mg on inflammatory events following removal of unerupted mandibular third molars: *Int J Oral Maxillofac Surg* 44: 1166, 2015.

32. White RP, Shugars DA, Shafer DM, Laskin DM, Buckley MJ, Phillips C: Recovery after third molar surgery: clinical and health-related quality of life outcomes: *J Oral Maxillofac Surg* 61: 535, 2003.
33. Hochman B, et al: Research designs: *Acta Cirúrgica Brasileira* 20: 2, 2005.
34. Lustenberger FD, Grätz KW, Mutzbauer TS: Efficacy of ibuprofen versus lornoxicam after third molar surgery: a randomized, double-blind, crossover pilot study: *Oral Maxillofac Surg* 15: 57, 2011.
35. Cetira Filho EL, Carvalho FSR, Barros Silva PG, Barbosa DAF, Pereira KMA, Ribeiro TR, Costa FWG: Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: A systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials: *J Craniomaxillofac Surg* 48: 293, 2020.
36. Neychev D, Chenchev I, Simitchiev K: Analysis of postoperative pain after extraction of impacted mandibular third molars and administration of preemptive analgesia: *J of IMAB* 23: 1697, 2017.
37. Lokken P, Olsen I, Bruaset I, Norman-Pedersen K: Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen: *Eur J Clin Pharmacol* 8: 209, 1975.
38. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ: Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities: *Can J Anaesth* 48:1000, 2010.
39. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J: Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial: *Int J Oral Maxillofac Surg* 39: 647, 2010.
40. Marković AB, Todorović L: Postoperative analgesia after lower third molar surgery: contribution of the use of long-acting local anesthetics, low-power laser, and diclofenac: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102: e4, 2006.
41. Seymour RA, Walton JG: Pain control after third molar surgery: *Int J Oral Surg* 13: 457, 1984.
42. Bjørnsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA: A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery: *Br J Clin Pharmacol* 55: 405, 2003.
43. Bjordal JM, Johnson MI, Iversen V, Aimbire F, Lopes-Martins RAB: Low-Level Laser Therapy in Acute Pain: A Systematic Review of Possible Mechanisms of Action and

- Clinical Effects in Randomized Placebo-Controlled Trials: *Photomed Laser Surg* 24: 158, 2006.
44. Koszowski R, Smieszek-Wilczewska J, Wiec G: Comparison of analgetic effect of magnetic and laser stimulation before oral surgery procedures: *Wiad Lek* 59: 630, 2006.
 45. Ihsan FR: Low-level laser therapy accelerates collateral circulation and enhances microcirculation: *Photomed Laser Surg* 23: 289, 2005.
 46. Sierra SO, Deana AM, Ferrari RAM, Albarello PM, Bussadori SK, Fernandes KPS: Effect of low-level laser therapy on the post-surgical inflammatory process after third molar removal: study protocol for a double-blind randomized controlled trial: *Trials* 14: 373, 2013.
 47. Eshghpour M, Ahrari F, Takallu M: Is Low-Level Laser Therapy Effective in the Management of Pain and Swelling After Mandibular Third Molar Surgery?: *J Oral Maxillofac Surg* 74: 1322, 2016.
 48. Kazancioglu HO, Kurklu E, Ezirganli S: Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: *Int J Oral Maxillofac Surg* 43: 644, 2014.
 49. Da Costa Araújo FA, Santos TS, De Moraes HHA, Laureano Filho JR, Silva EDO, Vasconcellos RJH: Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery: *J Craniomaxillofac Surg* 40: e346, 2012.
 50. Maciό MA, Carvajal A, Vera E: Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish pharmacovigilance system: *Clin Pharmacol Ther* 72: 696, 2001.
 51. Eroglu CN, Tunc SK: Effectiveness of Single Session of Low-Level Laser Therapy with a 940 nm Wavelength Diode Laser on Pain, Swelling, and Trismus After Impacted Third Molar Surgery: *Photomed Laser Surg* 34: 406, 2016.
 52. Richard C: *Principles and Practice of Clinical Trial Medicine. Periods, Sequences, and Trial Design* 95:118, 2008.

TABELAS

Tabela 1: Perfil demográfico e socioeconômico da amostra.

	Grupos do estudo		p-Valor
	Placebo (Com e sem LIB)	Nimesulida (Com e sem LIB)	
Idade (anos)	21,8±2,6	23,8±3,5	0,063 ^a
Sexo			
Masculino	4 (20,0%)	4 (20,0%)	1,000 ^b
Feminino	16 (80,0%)	16 (80,0%)	
Estado civil			
Casado	1 (5,0%)	2 (10,0%)	0,548 ^b
Solteiro	19 (95,0%)	18 (90,0%)	
Raça			
Branca	8 (40,0%)	8 (40,0%)	1,000 ^b
Negra	1 (5,0%)	1 (5,0%)	
Parda	11 (55,0%)	11 (55,0%)	
Escolaridade (anos escolares)			
≤ 8	1 (5,0%)	1 (5,0%)	0,626 ^b
9-11	7 (35,0%)	10 (50,0%)	
≥ 12	12 (60,0%)	9 (45,0%)	
Renda familiar*			
< 1	1 (5,0%)	2 (10,0%)	0,701 ^b
2	10 (50,0%)	7 (35,0%)	
3	2 (10,0%)	1 (5,0%)	
4	3 (15,0%)	3 (15,0%)	
5	3 (15,0%)	3 (15,0%)	
>5	1 (5,0%)	4 (20,0%)	

^ateste de Mann-Whitney (média ± DP); ^bTeste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %); *número de salários-mínimos (R\$ 1039,00 ou equivalente a USD\$ 186.47 considerando variação cambial referente ao ano de 2021).

Tabela 2: Caracterização geral dos grupos do estudo.

	Placebo		p-Valor	Nimesulida		p-Valor
	Sem LBI	Com LBI		Sem LBI	Com LBI	
Status de erupção dentária						
Óssea total	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000 ^a	1 (5,0%)	1 (5,0%)	0,762 ^a
Óssea Parcial	10 (100,0%)	20 (100,0%)		19 (95,0%)	19 (95,0%)	
Relação do terceiro molar com o ramo mandibular						
Classe I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000 ^a	2 (10,0%)	2 (10,0%)	1,000 ^a
Classe II	20 (100,0%)	20 (100,0%)		18 (90,0%)	18 (90,0%)	
Relação do terceiro molar com o 2º molar						
A	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000 ^a	2 (10,0%)	2 (10,0%)	1,000 ^a
B	20 (100,0%)	20 (100,0%)		17 (85,0%)	17 (85,0%)	
C	0 (0,0%)	0 (0,0%)		1 (5,0%)	1 (5,0%)	
Angulação do terceiro molar						
Horizontal	0 (0,0%)	1 (5,0%)	1,000 ^a	6 (30,0%)	8 (40,0%)	0,766 ^a
Vertical	20 (100,0%)	19 (95,0%)		11 (55,0%)	10 (50,0%)	
Mesioangulado	0 (0,0%)	0 (0,0%)		3 (15,0%)	2 (10,0%)	
Relação de proximidade do terceiro molar com o nervo alveolar inferior						
Ausente	20 (100,0%)	20 (100,0%)	1,000 ^a	14 (70,0%)	15 (75,0%)	1,000 ^a
Obscurecimento da raiz	0 (0,0%)	0 (0,0%)		6 (30,0%)	5 (25,0%)	
Aspectos transcirúrgicos						
Número de tubetes anestésicos consumidos	2,0±0,0	2,0±0,0	1,000 ^b	2,1±0,2	2,0±0,0	0,317 ^b
Tempo cirúrgico (minutos)*	5,9±3,8	5,33±3,79		0,081 ^b	10,0±6,2	
Odontossecção	5 (25,0%)	3 (15,0%)	0,695 ^a	12 (60,0%)	14 (70,0%)	0,741 ^a
Índice de Pernambuco						
Valores (escores)	12,33±0,5	13,26±2,6	0,628 ^a	12,33±0,5	13,26±2,6	0,628 ^a
Estágios de Nolla						
Estágio 10	13 (65,0%)	18 (90,0%)	0,149 ^a	13 (65,0%)	18 (90,0%)	0,149 ^a
Estágio 9	6 (30,0%)	2 (10,0%)		6 (30,0%)	2 (10,0%)	

Estágio 8	1 (5,0%)	0 (0,0%)	0,149 ^a	1 (5,0%)	0 (0,0%)
-----------	----------	----------	--------------------	----------	----------

^ap<0,05, teste de exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson (n, %); ^bTeste Wilcoxon (média±DP). *tempo correspondente da incisão à sutura. Legenda: Classe I de Pell & Gregory: coroa do terceiro molar, em seu diâmetro mesiodistal, está completamente à frente da borda anterior do ramo mandibular; Classe II de Pell & Gregory: coroa do terceiro molar encontra-se parcialmente dentro do ramo mandibular; Posição A de Pell & Gregory: superfície oclusal do terceiro molar está no mesmo plano oclusal do segundo molar adjacente; Posição B de Pell & Gregory: superfície oclusal do terceiro molar está entre plano oclusal e a linha cervical do segundo molar adjacente; Posição C de Pell & Gregory: superfície oclusal do terceiro molar está abaixo da linha cervical do segundo molar adjacente.

Tabela 3: Média \pm DP dos escores da EVA referentes a dor e de medicação de resgate consumida entre os grupos do estudo.

	Placebo		p-Valor	Nimesulida		p-Valor	Análise multifatorial		
	Sem LBI	Com LBI		Sem LBI	Com LBI		LBI	Nimesulida	p-Valor
EVA									
0h ^a	0,10 \pm 0,31	0,10 \pm 0,45	1,000 ^b	0,25 \pm 0,72	0,45 \pm 1,39	0,541 ^b	0,547 ^e	0,457 ^f	0,671 ^h
2h	2,75 \pm 1,89*	2,45 \pm 2,86*	0,584 ^b	2,55 \pm 2,42*	3,00 \pm 2,70*	0,513 ^b	0,863 ^e	0,390 ^f	0,754 ^h
4h	4,40 \pm 2,19*	3,25 \pm 2,12*	0,009^b	2,45 \pm 2,35*	2,50 \pm 1,99*	0,908 ^b	0,065 ^e	0,045^f	0,021^h
6h	4,65 \pm 2,21*	3,80 \pm 2,26*	0,048^b	2,70 \pm 2,49*	2,65 \pm 2,01*	0,909 ^b	0,137 ^e	0,185 ^f	0,017^h
8h	3,60 \pm 2,30*	3,20 \pm 1,82*	0,504 ^b	3,00 \pm 2,60*	2,75 \pm 2,71*	0,480 ^b	0,346 ^e	0,827 ^f	0,370 ^h
10h	3,10 \pm 2,25* [†]	2,60 \pm 1,82* [†]	0,242 ^b	2,90 \pm 2,49*	2,35 \pm 2,11*	0,242 ^b	0,096 ^e	0,936 ^f	0,795 ^h
1d	2,30 \pm 1,66* [†]	1,90 \pm 1,45* [†]	0,163 ^b	2,30 \pm 2,58*	2,20 \pm 2,53	0,881 ^b	0,487 ^e	0,676 ^f	0,855 ^h
3d	1,40 \pm 1,43* [†]	1,20 \pm 1,47 [†]	0,577 ^b	1,15 \pm 1,53	1,25 \pm 1,92	0,858 ^b	0,879 ^e	0,650 ^f	0,651 ^h
7d	0,35 \pm 0,93 [†]	0,25 \pm 0,64 [†]	0,705 ^b	0,70 \pm 1,66 [†]	0,65 \pm 1,84 [†]	0,897 ^b	0,747 ^e	0,914 ^f	0,951 ^h
p-Valor	<0,001^d	0,001^d		0,025^d	0,031^d				
Efeito cumulativo	2,52 \pm 1,28	2,08 \pm 1,28	0,036^a	2,00 \pm 1,67	1,98 \pm 1,49	0,943 ^a	0,214 ^e	0,289 ^f	0,441 ^h
Quantidade de consumo de medicação de resgate**	0,85 \pm 0,99	1,00 \pm 1,30	0,625 ^a	1,40 \pm 1,54	1,10 \pm 1,33	0,445 ^a	0,761 ^e	0,363 ^f	0,340 ^h

^aTeste t pareado; ^bTeste Wilcoxon; ^cTeste Repetead-Measures-ANOVA-1-way/Bonferroni; ^dTeste de Friedman/Dunn; ^eFator LLT do teste Repetead-Measures-ANOVA-2-way/Bonferroni; ^fFator Nimesulida do teste Repetead-Measures-ANOVA-1-way/Bonferroni; ^gTeste ANOVA-1-way/Bonferroni; ^hTeste Kruskal-Wallis/Dunn; ⁱimediatamente antes da anestesia; *p<0,05 versus inicial; [†]p<0,05 versus pico; **número médio de comprimidos ingeridos ao longo dos períodos de avaliação do estudo.

Tabela 4: Caracterização das variáveis relacionadas aos eventos inflamatórios em cada grupo do estudo.

	Placebo		p-Valor	Nimesulida		p-Valor	Análise multifatorial	
	Sem LBI ^A	Com LBI ^B		Sem LBI ^C	Com LBI ^D		LBI	Nimesulida
Abertura bucal (mm)								
Inicial ^α	49,05±8,04	48,25±6,84	0,389 ^a	48,39±8,49	49,55±7,27	0,142 ^a	0,762 ^e	0,106 ^f
24h	34,35±12,38*	33,90±10,89*	0,758 ^a	30,20±13,82*	29,65±11,52*	0,795 ^a	0,696 ^e	0,969 ^f
72h	35,70±10,75*	35,55±10,16*	0,921 ^a	34,55±13,95*†	33,00±11,67*	0,390 ^a	0,465 ^e	0,547 ^f
7d	43,25±9,74*†	42,45±9,94*†	0,655 ^a	41,60±10,47*†	40,60±9,49*†	0,594 ^a	0,485 ^e	0,938 ^f
p-Valor	<0,001^c	<0,001^c		<0,001^c	<0,001^c			
Efeito cumulativo	40,68±9,31	40,03±8,35	0,615 ^a	38,68±11,06	38,20±8,81	0,693 ^a	0,526 ^e	0,698 ^f
Ang-Tragus (mm)								
Inicial ^α	5,76±0,55	5,58±0,65	0,262 ^a	5,61±0,78	5,65±0,87	0,848 ^a	0,621 ^c	0,418 ^d
24h	6,67±0,66*	6,41±0,72*	0,105 ^a	6,20±0,99*	6,01±0,78*	0,452 ^a	0,133 ^c	0,828 ^d
72h	6,75±0,73*	6,43±0,73*	0,115 ^a	6,24±1,11	6,16±1,01	0,783 ^a	0,255 ^c	0,492 ^d
7d	6,02±0,59*†	5,77±0,68*†	0,151 ^a	5,78±0,70†	5,78±0,86†	0,982 ^a	0,369 ^c	0,388 ^d
p-Valor	<0,001^b	<0,001^b		0,002^b	0,018^b			
Efeito cumulativo	6,30±0,58	6,05±0,63	0,098 ^a	5,96±0,81	5,90±0,75	0,784 ^a	0,232 ^c	0,455 ^d
Ang-Ceo (mm)								
Inicial ^α	9,18±0,72	8,91±0,53	0,113 ^a	9,36±0,88	9,16±0,75	0,312 ^a	0,071 ^c	0,796 ^d
24h	10,03±1,00*	9,77±0,83*	0,130 ^a	9,75±0,83*	9,93±0,83*	0,335 ^a	0,752 ^c	0,081 ^d
72h	10,22±0,93*	9,99±0,92*	0,197 ^a	10,10±0,93*	10,12±0,92*	0,936 ^a	0,490 ^c	0,412 ^d
7d	9,41±0,69*†	9,11±0,54*†	*0,037^a	9,45±0,68†	9,34±0,74†	0,590 ^a	0,091 ^c	0,409 ^d
p-Valor	<0,001^b	<0,001^b		0,03^{b6}	<0,001^b			
Efeito cumulativo	9,71±0,79	9,44±0,66	0,036^a	9,66±0,65	9,64±0,70	0,877 ^a	0,179 ^c	0,264 ^d
Ang-Asa (mm)								
Inicial ^α	9,53±0,53	9,35±0,62	0,365 ^a	9,83±0,74	9,75±0,69	0,710 ^a	0,374 ^c	0,740 ^d
24h	10,75±0,86*	10,18±0,87*	0,007^a	10,77±0,82*	10,96±0,92*	0,527 ^a	0,301 ^c	0,039^d
72h	10,79±0,77*	10,42±0,90*	0,131 ^a	11,17±0,86*	10,90±0,89*	0,282 ^a	0,066 ^c	0,766 ^d
7d	9,83±0,58*†	9,53±0,67*†	0,120 ^a	9,99±0,71†	9,88±0,67*†	0,587 ^a	0,143 ^c	0,509 ^d
p-Valor	<0,001^b	<0,001^b		<0,001^b	0,001^b			
Efeito cumulativo	10,22±0,60	9,87±0,71	0,034^a	10,44±0,65	10,37±0,62	0,759 ^a	0,143 ^c	0,314 ^d
Ang-CL (mm)								
Inicial ^α	7,44±0,73	7,44±0,75	1,000 ^a	8,07±0,99	7,90±0,86	0,566 ^a	0,634 ^c	0,634 ^d
24h	8,73±0,87*	8,42±0,95*	0,143 ^a	9,10±0,92*	9,17±0,94*	0,752 ^a	0,459 ^c	0,224 ^d
72h	8,87±0,82*	8,75±0,96*	0,597 ^a	9,08±0,85*	9,10±0,82*	0,943 ^a	0,772 ^c	0,689 ^d
7d	7,70±0,85*†	7,64±0,79*†	0,793 ^a	8,19±0,93*†	8,15±0,77*†	0,879 ^a	0,776 ^c	0,964 ^d
p-Valor	<0,001^b	<0,001^b		0,001^b	0,001^b			
Efeito cumulativo	8,18±0,67	8,06±0,78	0,502 ^a	8,61±0,78	8,58±0,66	0,904 ^a	0,614 ^c	0,756 ^d
Ang-Pog (mm)								

Inicial ^a	9,59±0,76	9,43±0,81	0,328 ^a	9,92±0,97	9,77±0,77	0,541 ^a	0,283 ^c	0,994 ^d
24h	10,68±1,05*	10,38±0,88*	0,153 ^a	11,19±1,07*	11,15±1,29*	0,917 ^a	0,387 ^c	0,492 ^d
72h	10,83±1,02*	10,57±0,93*	0,284 ^a	11,29±1,12*	11,09±1,21*	0,513 ^a	0,239 ^c	0,897 ^d
7d	9,86±0,83* [†]	9,59±0,80* [†]	0,100 ^a	9,68±2,27* [†]	10,00±0,80* [†]	0,591 ^a	0,940 ^c	0,334 ^d
p-Valor	<0,001^b	<0,001^b		<0,001^b	<0,001^b			
Efeito cumulativo	10,24±0,78	9,99±0,80	0,124 ^a	10,52±1,04	10,50±0,76	0,950 ^a	0,407 ^c	0,471 ^d
Efeito cumulativo total	8,93±0,55	8,68±0,54	0,034^a	9,04±0,56	9,00±0,56	0,782 ^a	0,113 ^c	0,246 ^d

^aTeste t pareado; ^bTeste Repetead-Measures-ANOVA-1-way/Bonferroni; ^cFator LBI do teste Repetead-Measures-ANOVA-2-way/Bonferroni; ^fFator Nimesulida do teste Repetead-Measures-ANOVA-1-way/Bonferroni; ^gTeste ANOVA-1-way/Bonferroni; ^hTeste Kruskal-Wallis/Dunn; ^aAntes da anestesia; *p<0,05 versus inicial; [†]p<0,05 versus pico; Média ± DP.

Tabela 5: Caracterização da qualidade de vida em cada grupo de estudo.

	Grupo placebo-medicado		p-Valor	Grupo nimesulida-medicado		p-Valor	Análise multifatorial	
	Placebo-LBI ^A	LBI ^B		Placebo-LBI ^C	LBI ^D		LBI	Nimesulida
Limitação funcional								
Inicial ^α	0,65±1,27	0,50±0,95	0,625 ^a	1,05±1,76	0,80±1,15	0,566 ^a	0,450 ^c	0,850 ^d
24h	3,90±2,47*	3,05±2,46*	0,235 ^a	3,55±2,06*	3,25±1,86*	0,594 ^a	0,202 ^c	0,539 ^d
7d	1,60±2,54 [†]	0,60±0,94 [†]	0,027^a	2,35±2,08 [†]	2,45±2,31 [†]	0,881 ^a	0,280 ^c	0,188 ^d
p-Valor	<0,001^b	0,001^b		<0,001^b	<0,001^b			
Efeito cumulativo	2,05±1,61	1,38±1,13	*0,020^a	2,32±1,52	2,17±1,33	0,716 ^a	0,099 ^c	0,291 ^d
Dor física								
Inicial ^α	2,55±2,52	2,15±2,01	0,553 ^a	2,65±2,46	3,30±2,11	0,288 ^a	0,780 ^c	0,246 ^d
24h	4,95±2,19*	4,65±2,54*	0,611 ^a	5,10±1,65*	4,95±2,01*	0,780 ^a	0,570 ^c	0,850 ^d
7d	2,95±2,70 [†]	1,60±1,50 [†]	0,033^a	3,95±2,01 [†]	2,85±2,30 [†]	0,122 ^a	0,010 ^c	0,782 ^d
p-Valor	0,001^b	<0,001^b		0,001^b	0,001^b			
Efeito cumulativo	3,48±1,80	2,80±1,62	*0,034^a	3,90±1,62	3,70±1,47	0,669 ^a	0,166 ^c	0,385 ^d
Desconforto psicológico								
Inicial ^α	2,80±1,91	2,75±2,12	0,932 ^a	3,20±2,48	3,40±2,28	0,727 ^a	0,854 ^c	0,760 ^d
24h	3,35±2,18*	3,35±2,56*	1,000 ^a	2,30±2,58	2,00±1,78	0,619 ^a	0,736 ^c	0,736 ^d
7d	1,55±2,09 [†]	1,50±2,12 [†]	0,893 ^a	2,25±2,53	2,05±1,64	0,782 ^a	0,757 ^c	0,853 ^d
p-Valor	0,004^b	0,003^b		0,071 ^b	0,054 ^b			
Efeito cumulativo	2,57±1,30	2,53±1,85	0,903 ^a	2,58±2,16	2,48±1,41	0,833 ^a	0,806 ^c	0,902 ^d
Desconforto físico								
Inicial ^α	1,70±2,27	0,70±1,59	0,094 ^a	1,80±1,85	1,65±2,06	0,774 ^a	0,141 ^c	0,274 ^d
24h	4,20±2,46*	3,90±2,13*	0,600 ^a	4,35±2,16*	4,25±2,38*	0,853 ^a	0,609 ^c	0,798 ^d
7d	1,65±2,30 [†]	1,15±1,98 [†]	0,180 ^a	2,70±2,45 [†]	2,25±1,86 [†]	0,487 ^a	0,200 ^c	0,946 ^d
p-Valor	0,001^b	<0,001^b		0,003^b	<0,001^b			
Efeito cumulativo	2,52±1,44	1,92±1,69	*0,036^a	2,95±1,63	2,72±1,49	0,570 ^a	0,093 ^c	0,452 ^d
Desabilidade psicológica								
Inicial ^α	1,30±1,75	1,65±1,66	0,467 ^a	1,50±1,57	1,80±1,64	0,566 ^a	0,357 ^c	0,943 ^d
24h	3,25±2,51*	2,65±1,73*	0,319 ^a	2,50±1,99	2,45±1,64*	0,928 ^a	0,422 ^c	0,496 ^d
7d	1,65±2,11 [†]	0,85±1,27 [†]	0,084 ^a	1,90±1,89	1,60±1,60 [†]	0,570 ^a	0,114 ^c	0,466 ^d
p-Valor	0,012^b	<0,001^b		0,092 ^b	0,037^b			
Efeito cumulativo	2,07±1,47	1,72±1,18	0,190 ^a	1,97±1,49	1,95±1,34	0,966 ^a	0,437 ^c	0,480 ^d
Desabilidade social								
Inicial ^α	0,65±0,93	1,10±1,71	0,225 ^a	1,80±2,24	1,20±1,64	0,254 ^a	0,811 ^c	0,100 ^d
24h	3,50±2,04*	2,75±1,80*	0,218 ^a	2,50±1,76	2,90±1,52*	0,330 ^a	0,626 ^c	0,114 ^d
7d	1,65±2,18 [†]	0,70±1,08 [†]	*0,048^a	2,10±2,22	1,75±1,59* [†]	0,557 ^a	0,044 ^c	0,422 ^d
p-Valor	<0,001^b	0,001^b		0,561 ^b	<0,001^b			
Efeito cumulativo	1,93±1,33	1,52±1,03	0,118 ^a	2,13±1,58	1,95±1,20	0,600 ^a	0,169 ^c	0,589 ^d
Deficiências								

Inicial ^α	0,70±1,34	0,75±1,16	0,847 ^a	1,10±1,59	0,90±1,45	0,703 ^a	0,796 ^c	0,667 ^d
24h	3,00±2,10*	2,90±1,80*	0,850 ^a	2,35±1,90	1,80±1,67	0,270 ^a	0,367 ^c	0,531 ^d
7d	1,40±2,26 [†]	0,70±1,17 [†]	0,100 ^a	1,55±2,11	1,45±1,70	0,857 ^a	0,247 ^c	0,384 ^d
p-Valor	0,001^b	<0,001^b		0,061 ^b	0,082 ^b			
Efeito cumulativo	1,70±1,56	1,45±1,18	0,345 ^a	1,67±1,43	1,38±1,26	0,459 ^a	0,249 ^c	0,942 ^d
OHIP-14								
Inicial ^α	10,35±9,62	9,60±8,86	0,772 ^a	13,10±11,13	13,05±9,49	0,986 ^a	0,834 ^c	0,855 ^d
24h	26,15±13,73*	23,25±12,72*	0,407 ^a	22,65±10,50*	21,60±9,86*	0,689 ^a	0,363 ^c	0,669 ^d
7d	12,45±14,89 [†]	7,10±8,20 [†]	*0,039^a	16,80±13,39 [†]	14,40±10,82 [†]	0,539 ^a	0,047^c	0,519 ^d
p-Valor	<0,001^b	<0,001^b		0,018^b	<0,001^b			
Efeito cumulativo	16,32±9,13	13,32±8,38	*0,024^a	17,51±9,68	16,35±7,93	0,639 ^a	0,136 ^c	0,507 ^d

^aTeste Wilcoxon; ^bTeste de Friedman/Dunn; ^cFator LBI do teste Repetead-Measures-ANOVA-2-way/Bonferroni; ^dFator Nimesulida do teste Repetead-Measures-ANOVA-1-way/Bonferroni; ^eTeste ANOVA-1-way/Bonferroni; ^hTeste Kruskal-Wallis/Dunn; *p<0,05 versus inicial; [†]p<0,05 versus pico; Média ± DP; ^αAntes do procedimento cirúrgico.

FIGURAS E LEGENDAS

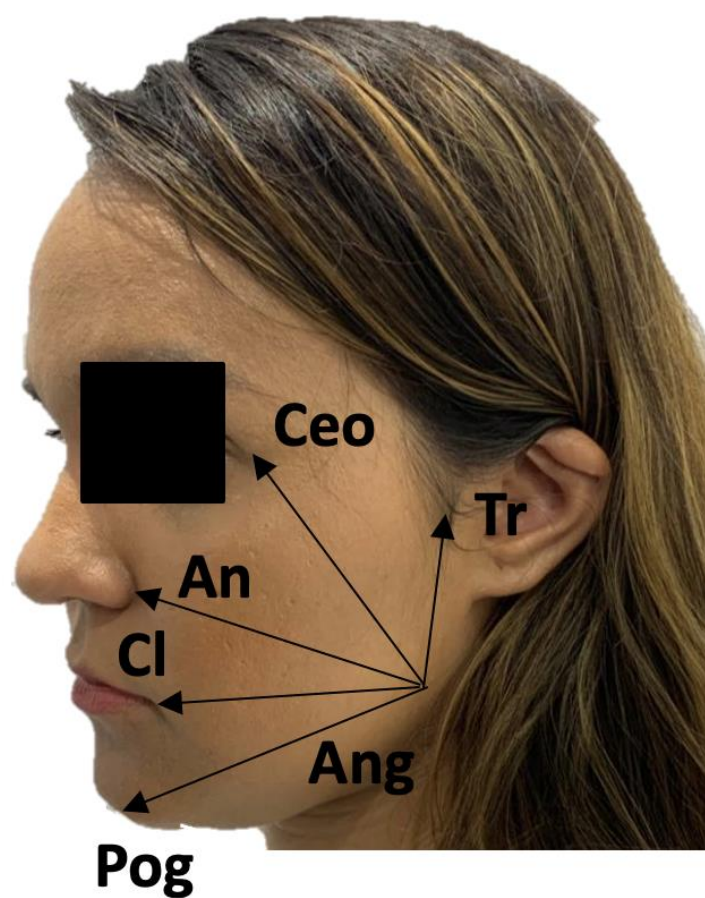


Figura 1: Medidas lineares para avaliação do edema pós-operatório, compreendidas desde o ângulo mandibular (Ang) ao (1) tragos (distância Ang-Tr), (2) canto externo do olho (distância Ang-Ceo), (3) asa nasal (distância Ang-An), (4) comissura labial (distância Ang-Cl), e (5) pogônio mole (distância Ang- Pog).

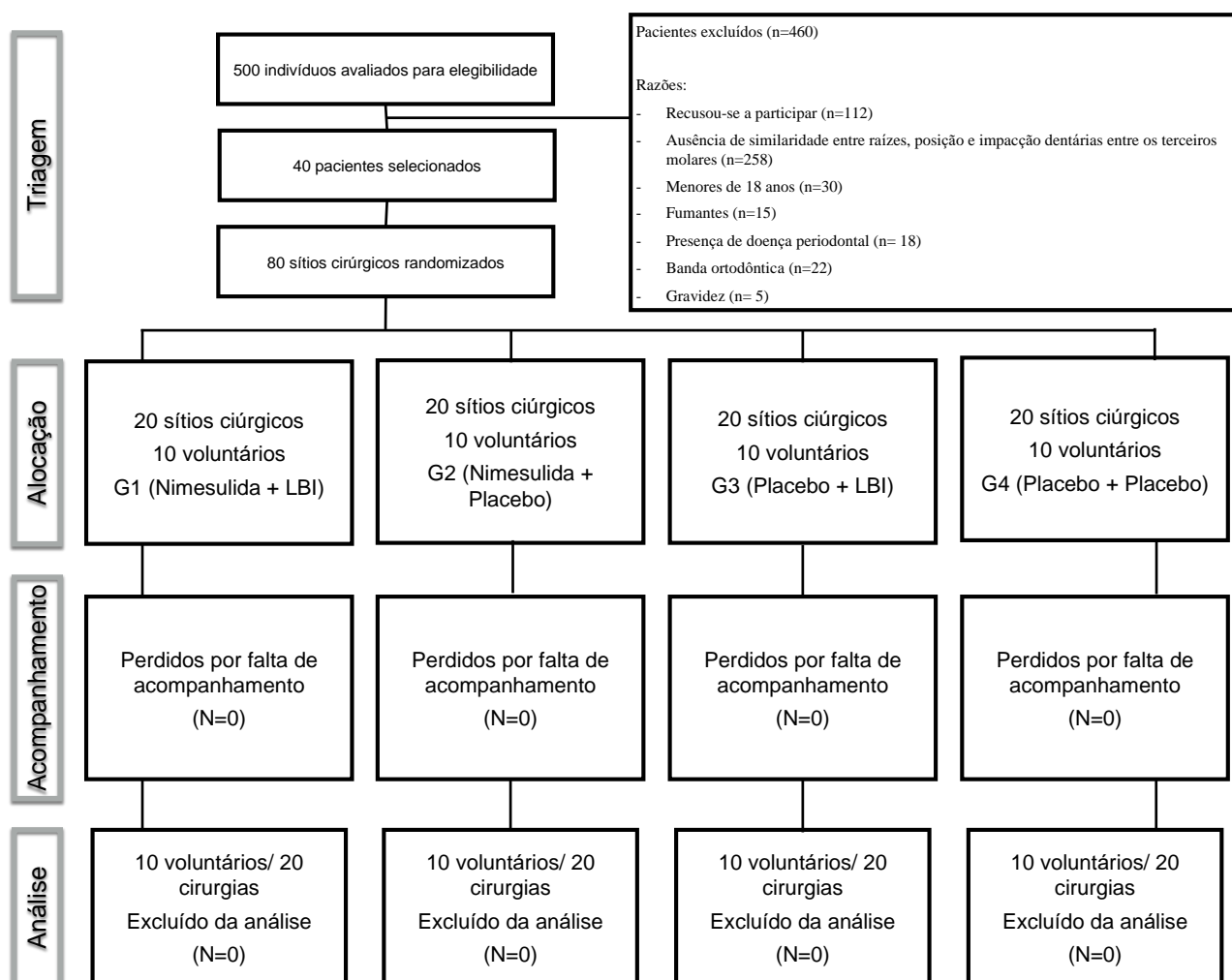


Figura 2: Fluxograma dos pacientes recrutados segundo o protocolo CONSORT.

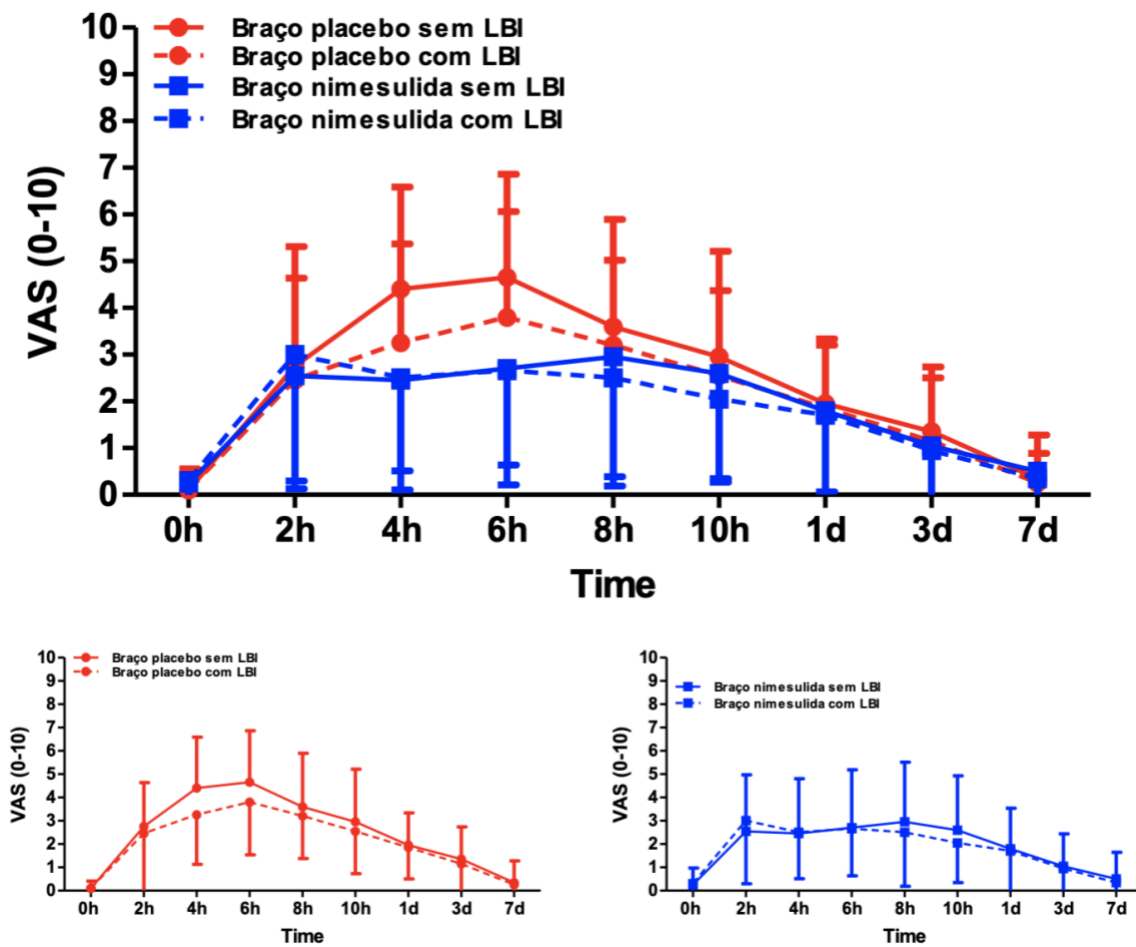


Figura 3: Caracterização da escala de dor

Dados expressos em forma de média e desvio-padrão.

IV. CONCLUSÃO GERAL

A revisão sistemática acerca dos efeitos do uso preemptivo de anti-inflamatórios não esteroidais orais para alívio de eventos inflamatórios (dor, edema e trismo) após remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores evidenciou que a analgesia preemptiva continua sendo um tema muito controverso. Apenas alguns AINE foram eficazes no controle da dor, edema e trismo. A analgesia preemptiva na remoção de terceiros molares reduz os escores médios de dor principalmente nas primeiras seis horas após a cirurgia, reduz o consumo médio de medicamentos e o número de pacientes que necessitaram, sem interferir no tempo médio de seu primeiro consumo. Existem vários modelos de analgesia preemptiva no procedimento cirúrgico de remoção do terceiro molar, inferindo uma considerável heterogeneidade. Esta heterogeneidade pode ser devido às muitas diferenças entre os modelos experimentais, incluindo diferentes métodos de administração, combinações de medicamentos, avaliação do tempo de dor pós-operatória, tipos de cirurgia, uso concomitante de AINE, uso de sedação e diferentes anestésicos locais e vasoconstritores, que dificultam a comparação entre os efeitos. Estudos clínicos melhores delineados são necessários para permitir a análise do real efeito e aplicabilidade clínica da analgesia preemptiva com AINE em cirurgia de remoção de terceiros molares inferiores, visando a gerar um protocolo ideal a ser seguido por pesquisadores e clínicos.

O ensaio clínico acerca da avaliação de parâmetros clínicos e qualidade de vida relacionados a cirurgias de terceiros molares mandibulares sob diferentes protocolos de analgesia preemptiva evidenciou que o uso preemptivo de nimesulida retardou o pico de dor. Enquanto o LBI reduziu edema e trismo, e contribuiu em uma melhor avaliação da qualidade de vida. O benefício da associação de ambas as estratégias não foi superior ao uso isolado de LBI.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL

ALBUQUERQUE, A. F. M.; et al. Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF-a and IL-1b in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo controlled study. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 46, n. 12, p. 1615-1625. 2017.

AMAROLI, A.; RAVERA, S.; BALDINI, F.; BENEDICENTI, S.; PANFOLI, I.; VERGANI, L. Photobiomodulation with 808-nm diode laser light promotes wound healing of human endothelial cells through increased reactive oxygen species production stimulating mitochondrial oxidative phosphorylation. **Lasers Med Sci**, v. 34, n. 3, p. 495-504. 2018.

ASUTAY, F.; OZCAN-KUCUK, A.; ALAN, H.; KOPARAL, M. Three-dimensional evaluation of the effect of low-level laser therapy on facial swelling after lower third molar surgery: A randomized, placebo-controlled study. **Niger J Clin Pract**, v. 21, n. 9, p. 1107-1113. 2018.

AVERBUCH, M.; KATZPER, M. Severity of baseline pain and degree of analgesia in the third molar post-extraction dental pain model. **Anesth Analg**, v. 97, n. 1, p. 163-7, table of contents. 2003.

BARATTO, L.; et al. Ultra-low-level laser therapy. **Lasers Med Sci**, v. 26, n. 1, p. 103-12. 2011.

BARBOSA, K. B. F.; et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev Nut**, v. 23, n. 4, p. 629-643. 2010.

BENEDIKTSDÓTTIR, I. S.; et al. Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 97, n. 4, p. 438-46. 2004.

BJARNASON, I.; et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Gastroenterology**, v. 154, p. 500-514. 2018.

COLORADO-BONNIN, M.; et al. Quality of life following lower third molar removal. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 35, n. 4, p. 343-7. 2006.

COSTA, F. W. G. et al. A split-mouth, randomized, triple-blind, placebo-controlled study to analyze the pre-emptive effect of etoricoxib 120 mg on inflammatory events following removal of unerupted mandibular third molars. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 44, n. 9, p. 1166-74, 2015.

FORBES, J. A. Oral surgery. In: Max ME, Portenoy RK, Laska EM, eds. *Advances in pain research and therapy. The design of analgesic clinical trials*. New York: **Raven Press**, 1991. cap. 18, p. 347.

GILROY, D. W.; TOMLINSON, A.; WILLOUGHBY, D. A. Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase (cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation. **Eur J Pharmacol**, v. 355, n. 2-3, p. 211-7. 1998.

HARGREAVES, K. M. Orofacial pain. **Pain**, v. 152, n. 3 Suppl, p. S25-32. 2011.

KAYA, G. S.; YAVUZ, G. Y.; SARUHAN, N. The influence of flap design on sequelae and quality of life following surgical removal of impacted mandibular third molars: A split-mouth randomised clinical trial. **J Oral Rehabil**, v. 46, n. 9, p. 828-835. 2019.

KOPARAL, M.; KUCUK, A. O.; ALAN, H.; ASUTAY, F.; AVCI, M. Effects of low-level laser therapy following surgical extraction of the lower third molar with objective measurement of swelling using a three-dimensional system. **Exp Ther Med**, v. 15, n. 4, p. 3820-3826. 2018.

LIM, W. et al. Effect of 635 nm light-emitting diode irradiation on intracellular superoxide anion scavenging independent of the cellular enzymatic antioxidant system. **Photomed Laser Surg**, v. 30, n. 8, p. 451-9. 2012.

LIPSKY, P. E. Role of cyclooxygenase-1 and -2 in health and disease. **Am J Orthop (Belle Mead NJ)**, v. 28, n. 3 Suppl, p. 8-12. 1999.

LIU, S. et al. Oral Bromelain for the Control of Facial Swelling, Trismus, and Pain After Mandibular Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 77, n. 8, p. 1566-1574. 2019.

MARTIN, M. V.; KANATAS, A. N.; HARDY, P. Antibiotic prophylaxis and third molar surgery. **Br Dent J**, v. 198, n. 6, p. 327-30. 2005.

MITCHELL, J. A.; WARNER, T. D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. **Br J Pharmacol**, v. 128, p. 1121–1132. 1999.

MOLLER, P. L. et al. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. **Br J Anaesth**, v. 94, n. 5, p. 642-8. 2005.

O'HARE, P. E. et al. Effect of submucosal dexamethasone injections in the prevention of postoperative pain, trismus, and oedema associated with mandibular third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 48, n. 11, p. 1456-1469. 2019.

POUCHAIN, E. C. et al. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 44, n. 7, p. 876-84. 2015.

SAITO, K. et al. Efficacy and safety of additional 200-mg dose of celecoxib in adult patients with postoperative pain following extraction of impacted third mandibular molar: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study in Japan. **Clin Ther**, v. 34, n. 2, p. 314-28. 2012.

SCHLEMPER JUNIOR, B. R. O placebo e a Declaração de Pachuca: letras mortas? **Revista Bioética**, v. 22, n. 3, p. 462-470. 2014.

WILLOUGHBY, D. A.; MOORE, A. R.; COLVILLE-NASH, P. R. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. **Lancet**, v. 355, n. 9204, p. 646-8. 2000.

ANEXOS

ANEXO 1 – REGIMENTO INTERNO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM

CAPÍTULO VI

DOS EXAMES E DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO E TESE

Art. 45 - O Exame Geral de Qualificação de que trata o *Artigo 50 das Normas para os Cursos de Pós-Graduação da UFC* deverá ser realizado perante uma comissão julgadora composta de no mínimo 03 (três) membros efetivos e um suplente, tendo o orientador como seu presidente.

§1º - O Exame Geral de Qualificação deverá ser realizado antes da matrícula na atividade acadêmica dissertação ou tese e será composto por duas fases. A primeira constará da defesa do projeto de pesquisa, a qual deverá ser realizada até seis meses após o ingresso no curso (nível Mestrado) ou até 12 meses (nível Doutorado). A segunda fase constará da defesa da pesquisa (uma pré-defesa) e deverá ser realizada até 45 dias antes da defesa da dissertação ou da tese.

§2º - As duas fases do Exame Geral de Qualificação constarão de sessão pública com: (1) aula expositiva com duração de 30 a 40 minutos; (2) arguição pelos membros da banca avaliadora com duração de 20 minutos para cada componente desta, bem como 20 minutos destinados às respostas do aluno para cada avaliador.

§3º - As bancas das duas fases do Exame Geral de Qualificação serão compostas por 2 (dois) avaliadores e pelo orientador.

§4º - No caso de não cumprimento do prazo estipulado no §1º, o orientador deverá encaminhar à coordenação do PPGO, antes de seu vencimento e ouvido o aluno, solicitação de ampliação do prazo, mediante justificativa e descrição da etapa de desenvolvimento do projeto.

§5º - O aluno que não obtiver aprovação no Exame Geral de Qualificação terá direito à nova oportunidade, com data a ser definida pela Coordenação do PPGO.

§6º - O aluno só poderá defender a dissertação ou tese após aprovação no Exame Geral de Qualificação de que trata este artigo.

Art. 46 - As dissertações e as teses apresentadas ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará poderão ser produzidas em formato alternativo ou tradicional. O formato alternativo estabelece: a critério do orientador e com a aprovação da Coordenação do Programa, que os capítulos poderão conter cópias de artigos e/ou relatórios de patentes de autoria ou coautoria do candidato, publicados ou submetidos para publicação em revistas científicas, escritos no idioma exigido pelo veículo de divulgação.

§1º - O orientador e o candidato deverão verificar junto às editoras a possibilidade de inclusão dos artigos na dissertação ou tese, em atendimento à legislação que rege o direito autoral, obtendo, se necessária, a competente autorização, deverão assinar declaração de que não estão infringindo o direito autoral transferido à editora.

§2º - A dissertação e a tese em formatos tradicionais ou formatos alternativos deverão seguir as normas preconizadas pelo Guia para Normalização de Trabalhos Acadêmicos da Biblioteca Universitária disponível no sítio <http://www.biblioteca.ufc.br>. As partes específicas do formato alternativo deverão ser feitas em concordância com o *Manual de Normalização para Defesa de dissertação de Mestrado e tese de Doutorado no formato Alternativo do PPGO*, disponível no sítio <http://www.ppgoufc.br>.

§3º - As dissertações defendidas no formato alternativo deverão constar de, no mínimo, 01(um) capítulo, enquanto que as teses no mesmo formato deverão constar de, no mínimo, 02 (dois) capítulos.

§4º - Admite-se que a dissertação ou a tese sejam escritas e/ou defendidas em língua estrangeira seguindo as diretrizes definidas no regimento interno do Programa;

ANEXO 2 – DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO DE DIREITO AUTORAL**DECLARAÇÃO**

As cópias de artigos de minha autoria, já publicados ou submetidos para publicação em revistas científicas sujeitas a arbitragem, que constam da minha Dissertação de Mestrado, intitulada: “AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS E QUALIDADE DE VIDA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES MANDIBULARES SOB DIFERENTES PROTOCOLOS DE ANALGESIA PREEMPTIVA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”, não infringem os dispositivos da Lei n. 9.610/98, nem o direito autoral de qualquer editora.

Fortaleza, 03 de fevereiro de 2021.

O documento original encontra-se devidamente assinado e de posse dos referidos autores do presente estudo.

ANEXO 3 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS, MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO E QUALIDADE DE VIDA EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES MANDIBULARES SOB DIFERENTES PROTOCOLOS DE ANALGESIA PREEMPTIVA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, BOCA-DIVIDIDA, FATORIAL,

Pesquisador: EDSON LUIZ CETIRA FILHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 11545519.1.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Odontológica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.358.496

Apresentação do Projeto:

O objetivo principal desse estudo é avaliar eventos clínicos pós-operatórios, expressão de biomarcadores de estresse oxidativo e qualidade de vida em pacientes submetidos a remoção cirúrgica de terceiros molares mandibulares sob diferentes estratégias de analgesia preemptiva. Será realizado um ensaio clínico randomizado, boca-dividida, prospectivo,

triplo cego, controlado, com voluntários que necessitem da remoção bilateral dos terceiros molares mandibulares não erupcionados sob padrões similares de inclusão óssea e dificuldade cirúrgica. Os indivíduos serão alocados aleatoriamente a depender do uso ou não de nimesulida 100mg, 1 hora antes do procedimento cirúrgico. Em adição, para prover o delineamento fatorial 2X2, e considerando que cada paciente será controle dele mesmo, a ordem dos procedimentos cirúrgicos em relação ao uso ou não de laser terapia de baixa

intensidade (LTBI) preemptivo também será aleatorizado para os lados direito e esquerdo de cada paciente. Para todos os voluntários de ambos os grupos a medicação de resgate pósoperatória prescrita será dipirona 500mg em intervalos de 6 horas, bem como antibioticoterapia apropriada em casos constatados de processo infeccioso local. Serão avaliados parâmetros clínicos e laboratoriais. Clinicamente, serão avaliados os escores de dor pós-operatórias nos períodos 0, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 72 horas e 7 dias, bem como será

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3368-8344

E-mail: comape@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.358.490

quantificado o uso de medicação de resgate durante a primeira semana pós-operatória. O edema facial será avaliado por meio de medidas lineares e o trismo por meio da medição da abertura bucal máxima, ambos nos períodos pós-operatórios de 24, 72 horas e 7 dias. A quantificação de marcadores do estresse oxidativo (mieloperoxidase, n-acetil-D-glicosaminidase, malonaldeído e glutatona) será realizada através de amostras de tecido gengival pericoronar obtidas nos tempos zero e após 30 minutos do início do ato cirúrgico, bem como serão correlacionados com os desfechos clínicos nos seus respectivos períodos pós-operatórios de avaliação. Também serão comparados os protocolos de analgesia preemptiva em relação ao impacto sobre a qualidade de vida na primeira semana pós-operatória por meio de dois questionários (Oral Health Impact Profile-14 e HRQOL). Será realizada estatística descritiva, além de testes paramétricos, não paramétricos, método de Kaplan-Meyer, análise de regressão linear múltipla, sendo o nível de significância estatística a ser adotado para todos os testes será de 5% ($p < 0,05$). Espera-se com esse projeto que valiosas contribuições sejam realizadas no âmbito das pesquisas com analgesia preemptiva, especialmente no desenvolvimento de protocolos medicamentosos preemptivos aliados à LTBI que possam ser adequados no controle da dor e redução do consumo de analgésicos pós-operatórios, e que os resultados a serem obtidos possam subsidiar futuros estudos translacionais em Odontologia nessa seara.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar parâmetros clínicos, biomarcadores de estresse oxidativo, e qualidade de vida entre diferentes protocolos de analgesia preemptiva envolvendo a remoção de terceiros molares mandibulares.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a severidade de eventos clínicos inflamatórios (dor, edema e trismo) pós-operatórios quando do uso preemptivo combinado de 100mg de nimesulida e LTBI em cirurgias para a remoção de terceiros molares inferiores;
2. Avaliar a severidade de eventos clínicos inflamatórios (dor, edema e trismo) pós-operatórios quando do uso preemptivo isolado de 100mg de nimesulida para a remoção de terceiros molares inferiores;
3. Avaliar a severidade de eventos clínicos inflamatórios (dor, edema e trismo) pós-operatórios quando do uso preemptivo isolado de LTBI em cirurgias para a remoção de terceiros molares

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comape@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.253.426

Inferiores;

4. Comparar a severidade de eventos clínicos inflamatórios (dor, edema e trismo) pós-operatórios entre diferentes protocolos de analgesia preemptiva em cirurgias para a remoção de terceiros molares inferiores;

5. Comparar os níveis teciduais de biomarcadores de estresse oxidativo (mieloperoxidase, n-acetil-D-glucosaminidase, malonaldeído e glutatona) entre diferentes protocolos de analgesia preemptiva em cirurgias para a remoção de terceiros molares inferiores;

6. Correlacionar os níveis teciduais de biomarcadores de estresse oxidativo com a severidade de eventos clínicos inflamatórios (dor, edema e trismo) pós-operatórios entre os diferentes protocolos de analgesia preemptiva em cirurgias para a remoção de terceiros molares inferiores;

7. Avaliar o impacto da severidade dos eventos clínicos inflamatórios (dor, edema e trismo) relacionados às cirurgias para a remoção de terceiros molares inferiores sobre a qualidade de vida dos pacientes na primeira semana pós-operatória, segundo os diferentes protocolos de analgesia preemptiva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O procedimento cirúrgico que será realizado, em todos os voluntários desta pesquisa, tem como riscos o de poder causar, de forma incomum e como complicação inerente a esse tipo de procedimento, desconfortos e algumas complicações, tais como: inflamação, edema (inchaço),

parestesias (dormência) em região de lábio, hemorragia (sangramento) em região de boca, úlceras ("aftas") e equimose (manchas vermelhas em face). Todos os voluntários que tiverem seus terceiros molares retirados também poderão desenvolver infecção pós-operatória, mas caso alguma dessas situações venha a ocorrer, o cirurgião bucomaxilofacial responsável por esta pesquisa prontamente avaliará cada caso e realizará o tratamento indicado.

Benefícios:

Muitos estudos mostram que a "analgesia preemptiva" pode diminuir a intensidade de dor após a cirurgia para remoção de terceiros molares e que a realização dessas pesquisas pode contribuir com o desenvolvimento de protocolos terapêuticos pré-operatórios que sejam benéficos a outros pacientes que forem se submeter a uma cirurgia para remoção de terceiros molares ("dente do siso"), não apenas em termos de diminuição da intensidade da dor vivenciada após o procedimento cirúrgico, mas, também, reduzindo a quantidade de medicação analgésica pós-

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comape@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.353.495

operatória e contribuindo para uma melhora da qualidade de vida nos primeiros dias após a remoção do dente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa clínica bem detalhada em seu delineamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram devidamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após resolução das pendências anteriores, sugiro parecer favorável para o presente projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1314117.pdf	26/04/2019 14:06:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_EDSON_CETIRA.pdf	26/04/2019 14:06:26	EDSON LUIZ CETIRA FILHO	Aceito
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_EDSON.pdf	26/04/2019 13:54:46	EDSON LUIZ CETIRA FILHO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Edson_Cetira.pdf	03/04/2019 19:28:40	EDSON LUIZ CETIRA FILHO	Aceito
Cronograma	Cronograma_Edson.pdf	02/04/2019 11:47:25	EDSON LUIZ CETIRA FILHO	Aceito
Outros	carta_solicitacao_edson_cetira.pdf	14/03/2019 15:08:48	EDSON LUIZ CETIRA FILHO	Aceito
Outros	medicacoes_edson_cetira.pdf	14/03/2019 14:09:14	EDSON LUIZ CETIRA FILHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	decl_concordancia_Edson_cetira.pdf	14/03/2019 13:56:32	EDSON LUIZ CETIRA FILHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autoriz_institucional_Edson_cetira_.pdf	14/03/2019 13:54:47	EDSON LUIZ CETIRA FILHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autoriz_institucional_Edson_cetira.pdf	14/03/2019 13:54:17	EDSON LUIZ CETIRA FILHO	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Tedflio

CEP: 60.430-375

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comape@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.358.496

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 30 de Maio de 2019

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Telefone: (85)3366-8344

Município: FORTALEZA

CEP: 60.430-275

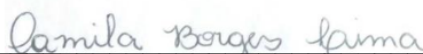
E-mail: conep@ufc.br

ANEXO 4 – DECLARAÇÃO DE CORREÇÃO GRAMATICAL DE LÍNGUA PORTUGUESA

DECLARAÇÃO

Eu, Camila Borges Lima, brasileira, CPF nº 060.273.073-23, carteira de identidade nº 2007681064-4, Órgão Expedidor SSP-CE, licenciada em Letras-Português pela Universidade Federal do Ceará, registro do Ministério de Educação (MEC) nº 117993, declaro à Universidade Federal do Ceará que revisei o Artigo apresentado ao PROGRAMA DE PÓSGRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM ODONTOLOGIA, como requisito para a obtenção do título de Mestre, definido sob tema **COMPARAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DE ANALGESIA PREEMPTIVA ENVOLVENDO FOTOBIMODULAÇÃO COM LASER DE BAIXA INTENSIDADE E NIMESULIDA, SOB DESFECHOS CLÍNICOS E QUALIDADE DE VIDA, EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, BOCA-DIVIDIDA, BIFATORIAL, CONTROLADO**, do EDSON LUIZ CETIRA FILHO, inscrito sob a matrícula de número 433335. Declaro, ainda, que o referido trabalho encontra-se de acordo com as normas gramaticais vigentes.

Fortaleza/CE, 19 de março de 2021.



Camila Borges Lima
Registro MEC nº 117993

ANEXO 5 – NORMAS DE SUBMISSÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO AO *JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY*

Notice to Contributors

The *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (JOMS)* publishes articles reflecting a wide range of ideas, results, and techniques, provided they are original, contribute new information, and meet the journal's standards of scientific thought, rational procedure, and literary presentation.

The *JOMS* uses Editorial Manager, an online, electronic submission system. The Web site, <https://www.editorialmanager.com/YJOMS>, guides authors through the submission process. Authors must specify the article type (full length article, case report, etc.) and select from a set of classifications provided online.

Case reports. Routine case reports add little to our knowledge, but may be published if the report: 1) contains new information; for example, new disease process, diagnostic technique or maneuver, treatment, or operative approach; or 2) contains information that needs to be reinforced periodically; or 3) includes a comprehensive review on a topic requiring an updated review; or 4) is of an extremely unusual case.

Submissions to Perspective Section: Perspective articles represent succinct opinion pieces, survey results and other shorter contributions that address various topics of relevance to oral-maxillofacial surgeons. These topics may include, for example, public policy, patient safety, education, health care or surgical trends, government actions, and commentaries on other subjects. Articles in this section are limited to no more than 1400 words, no more than 3 figures or tables, and no more than 5 references. Articles accepted for publication do not necessarily represent the views of the AAOMS or the editorial staff.

Correspondence. Authors may send queries concerning the submission process, manuscript status, or journal procedures to the Editorial Office at joms@aaoms.org. All correspondence, including the Editor's decision and request for revisions, will be via e-mail.

Letters to the Editor may be directed to the Editor-in-Chief:

Dr James R. Hupp, Professor of Oral-Maxillofacial Surgery East Carolina University School of Dental Medicine and must be submitted via [Editorial Manager](#) to be considered.

Letters to the Editor should be in reference to a specific article or editorial that has been published by the *JOMS* on which you would like to comment; letters must be under 500 words (body of the letter, not including the references). One figure may accompany the letter if it is essential to understanding the subject. Please limit the number of references to fewer than 5.

Letters must be submitted within 8 weeks of the article's print publication or for online-only articles, within 8 weeks of the date they first appeared online.

Original articles are considered and accepted for publication on the condition that they have not been published in another journal or are not currently submitted or accepted for publication elsewhere. The Editor reserves the right to edit manuscripts to fit the space available and to ensure conciseness, clarity, and stylistic consistency.

Contributors to the *JOMS* must refer to the **Consort statement on clinical research design:** consort-statement.org and are expected to comply with its recommendations when reporting on a randomized clinical trial. When reporting observational studies, e.g. cohort or case-series, case-control, or cross-sectional studies the editors recommend that authors refer to the [STROBE guidelines](#).

The *JOMS* requires compliance with the **World Medical Association Declaration of Helsinki** on medical research protocols and ethics. The *JOMS* requires **institutional review board (IRB)** approval of the study protocol of **all** prospective studies; retrospective studies and chart reviews may be granted exemption by an IRB by the author's institution or must be approved in accord with local IRB standards. The *JOMS* requires that a statement of such approval or exemption be provided in the Methods section of manuscripts.

The Journal of Oral and Maxillofacial Surgery strongly encourages all interventional clinical trials be registered in a

public trials registry that is in conformity with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). It is valuable to researchers hoping to eventually publish the results of their clinical trial to register their project at its inception since many major publications now require such registration in order for articles based on the investigation to be considered for acceptance. The Journal of Oral and Maxillofacial Surgery is considering implementing such a requirement. Registering a trial is easy, is free of charge, and helps improve scientific transparency among researchers, as well as for readers evaluating the results of clinical trials in peer-reviewed publications.

Trials can be registered in <https://www.clinicaltrials.gov/> or in one of the registries meeting the ICMJE criteria that can be found listed at <https://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>.

For example:

- 1) "This study was approved by the ___ Hospital IRB and all participants signed an informed consent agreement"; or
- 2) "This study followed the Declaration of Helsinki on medical protocol and ethics and the regional Ethical Review Board of ___ approved the study"; or
- 3) "Due to the retrospective nature of this study, it was granted an exemption in writing by the University of ___ IRB."

For authors in private practice, commercial or independent IRBs exist whose services should be sought; private practice does not exempt one from the responsibility to seek ethical approval of study protocols prospectively.

For studies featuring animal subjects, the *JOMS* requires confirmation that the research was approved by the appropriate animal care and use committee(s), and this information must be stated in the Methods section of the manuscript.

Declaration of Helsinki: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Preparation of manuscripts. Submission of an article is the author's assurance that the article has not been accepted or published and is not under consideration by another publication.

Correct preparation of the manuscript by the author will expedite the reviewing and publication procedures. Authors who are not fluent in American English are strongly advised to seek help in the preparation of their manuscripts, in order to enhance the review process, improve the chance of acceptance, and greatly reduce the time until publication if the article is accepted.

Articles, including all tables, must be formatted in a recent version of Microsoft Word; the manuscript and references must be double-spaced. The use of appropriate subheadings throughout the body of the text (Abstract, Introduction, Methods, Results, and Discussion sections) is required. For ideas and suggestions to aid preparation of clinical research papers, consider this reference: Dodson TB. A guide for preparing a patient-oriented research manuscript. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104:307, 2007.

Abstracts are required for full-length and review articles. Abstracts should be submitted in the following format and must be limited to 250 words:

Purpose: One sentence background (if necessary) and one sentence purpose stated as a declarative sentence or as a research question:

The investigators hypothesized [insert hypothesis statement].

Given the audience, commonly a background sentence is not necessary as it will be evident from the study purpose or research questions.

Methods: This can be as short as 5 or 6 declarative sentences:

The investigators implemented a [insert type of study design]. The sample was composed of [describe eligible sample]. The predictor variable was... The outcome variable was... Other study variables were... Descriptive and bivariate statistics were computed and the *P*value was set at .05.

Results: This section can be as short as 2 sentences: The sample was composed of [insert sample size and a few representative descriptive statistics such as age and sex and any key differences between the study groups]. There was a statistically significant association between [insert the predictor and outcome variables and report the key statistics with *P* values and appropriate confidence intervals] after adjusting for [list other variables].

Conclusion: Example:

The results of this study suggest [insert key conclusion(s)]. Future studies will focus on [insert future research plans as indicated].

Two examples of abstracts follow:

Abstract Example 1--(Hypothesis driven patient-oriented research)-

After Dentoalveolar Surgery, Most Patients Are Satisfied With Telephone Follow-Up

Srinivas M. Susarla, DMD, MD, MPH, Rachel Black, Thomas B. Dodson, DMD, MPH

Purpose

To estimate patient satisfaction with telephone follow-up and compare the frequencies of postoperative complications between patients undergoing telephone and those undergoing clinical follow-up after ambulatory office-based dentoalveolar procedures.

Materials and Methods

Using a retrospective study design, the investigators enrolled a cohort of subjects who had had at least 1 tooth extracted during a 2-year period. The primary study variable was subject self-report of satisfaction with the telephone follow-up. For additional analyses, the predictor variable was follow-up type grouped as telephone versus clinical. The outcome variable was postoperative complications. To measure the relationships between the follow-up type and postoperative complications, bivariate and multiple logistic regression statistics were computed. $P < .05$ was considered significant.

Results

The sample was composed of 364 subjects, of whom 155 (42.6%) had received telephone follow-up. The sample's mean age was 28.6 ± 11.7 years, included 220 females (60.4%), and had had an average of 3.4 ± 2.1 teeth removed. The self-reported patient satisfaction rate with telephone follow-up was 95.9%. The overall complication frequency was 19.2%, with telephone follow-up subjects having a lower complication frequency (12.9%) than the clinical follow-up subjects (23.4%) ($P < .01$). After adjusting for differences between the 2 samples, no significant difference was found in the complication frequencies according to the method of follow-up ($P = .7$).

Conclusion

Patient satisfaction with telephone follow-up was high. The subjects scheduled for telephone follow-up had a complication rate that was similar to that of the clinical follow-up subjects.

Abstract Example 2--(Literature Review)

Do Perioperative Antibiotics Decrease Implant Failure?

Basel Sharaf, DDS, MD, Maher Jandali-Rifai, DMD, Srinivas M. Susarla, DMD, MD, MPH, Thomas B. Dodson, DMD, MPH

Purpose

To execute an evidence-based review answering the following question: "Among patients receiving dental implants, do those who receive perioperative antibiotic therapy, compared with those who do not, have a decreased likelihood of implant failure?"

Materials and Methods

We performed a literature review. The primary predictor variable was an antibiotic regimen, which was grouped into 3 categories: a single preoperative dose, a single preoperative dose and multiday postoperative therapy, and no antibiotic therapy. The primary and secondary outcome variables were implant failure and postoperative infection, respectively.

Results

Eight studies meeting the inclusion criteria were reviewed. Two studies assessed the effect of a single preoperative antibiotic dose and reported a reduction in implant failure by 1.3% to 2% compared with no antibiotics use. Two studies compared the effect of pre- and postoperative antibiotics and no antibiotic use and found a 4.2% decrease to 1.1% increase in the failure rates when antibiotics were used. Four studies considered the effect of different antibiotic

regimens. Only 2 studies found a statistically significant reduction in implant failure (2.5% to 5.4%) when a single preoperative antibiotic dose was used in conjunction with multiday treatment, compared with postoperative multiday treatment only.

Conclusion

A single dose of preoperative antibiotic therapy may slightly decrease the failure rate of dental implants. However, the current data do not support the routine use of postoperative antibiotics, which can be tailored by the clinician to the patient's specific needs.

A **Title Page** must be included with each article that lists the title; the authors' names, degrees and affiliations, and complete mailing address and telephone number, fax number and e-mail address for the corresponding author. Titles of articles should be descriptive and concise.

Authors listed on the title page must have made substantive intellectual contributions to the manuscript and be prepared to accept responsibility for the manuscript. No more than 4 authors may be listed for case reports, brief communications or technical reports; and no more than 6 authors may be listed for full-length or review articles. If a greater number of authors are listed, a detailed description of each author's substantive contribution must be provided in the article's cover letter. Generally, editing a manuscript or permitting access to patients or their records will not be considered substantive intellectual contributions to qualify as a co-author.

References. (type with double spacing). References must be cited in numerical order in the text. Bibliographies and reading lists may not be submitted. For journal references, give the author's name, article title, journal name as abbreviated in Index Medicus, volume, pagination, and year, for example:

Susarla SM, Abramson ZR, Dodson TB: Cephalometric measurement of upper airway length correlates with the presence and severity of obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg* 68:2846, 2010

For books, give the author's name, book title, location and name of publisher, and year of publication (exact page numbers are required for direct quotations), for example:

Abrahams OH, Boon JM, Sprat JD: McMinn's Clinical Atlas of Human Anatomy. Philadelphia, PA, Mosby, 2008, pp12, 16, 29

Figures/Illustrations. Color art and color photography submissions are strongly encouraged. Figures must be submitted electronically as separate files (not embedded in the manuscript file).

Use arrows or other indicators to point out key findings in images or photomicrographs.

Images must be high-resolution digital illustrations (EPS or TIFF files); line artwork = minimum of 1,000 dpi; halftone artwork (photographic/continuous tone) = minimum of 300 dpi; combination artwork (line/tone) = minimum of 500 dpi; recommended dimensional size is a minimum of 5 x 7 inches. PowerPoint or other presentation software are not of sufficient quality for publication.

Authors may contact Elsevier for more information or should download a copy of the Specifications for Supplying Digital Artwork from <https://www.elsevier.com/artwork>. This provides detailed information on file formats, artwork guidelines, and color.

Informed Consent and Patient Details. Figures must be numbered and cited in the text in order, and all patient-identifying information must be removed or masked. Signed patient releases must accompany manuscripts in which there are photos of identifiable patients. Formal consents are not required for the use of entirely anonymized images from which the individual cannot be identified - for example, x-rays, ultrasound images, pathology slides or laparoscopic images - provided that these do not contain any identifying marks and are not accompanied by text that might identify the individual concerned. If consent has not been obtained, it is generally not sufficient to anonymize a photograph simply by using eye bars or blurring the face of the individual concerned. Release forms can be downloaded [here](#).

Legends. All figures require a legend. For photomicrographs, magnification and stain must be specified. Please use arrows or some other indicator to point out the key findings in the figures. A list of figure legends must appear after the

References and Tables, in Microsoft Word.

Tables. Each table in the manuscript should stand alone and be interpreted without referencing the text of the manuscript. As such, tables must be logically organized and supplement the article. Where possible, consider summarizing the information as text in the manuscript rather than using a table. Tables should include descriptive titles. Tables must be numbered consecutively and cited in the text in order. Title and footnotes must be on the same page with the table. Use of footnotes is encouraged to explain abbreviations and symbols used in the table. Do not draw vertical rules in tables. Tables must follow the references in the manuscript document and be in Microsoft Word.

Statistical Guidelines: For reporting outcomes for clinical trials or observational studies, p-values (significance tests) should include confidence intervals when reporting estimated effect sizes, measures of association, or other parameters of interest. The confidence intervals should be adjusted to match any adjustment made to significance levels in the corresponding test.

Video and Computer Graphics. Authors are encouraged to submit videos and computer-generated graphics; eg, a slide presentation with or without animation and sound. Authors who wish to supply such material should notify the editors in the Cover Letter and in the Author Comments of the online submission. Although the publisher will not edit any video or computer graphic, editors and reviewers may suggest changes. All patient-identifying information must be removed or masked.

The maximum length of a video or computer graphic is 8 minutes. Longer submissions may be divided into smaller clips, each of which should be identified at the beginning of the section (eg Video Clip 1, graphic 10). A concise legend for each videoclip or computer graphic presentation must be included with the manuscript. Videos are to be submitted in Mpeg-1 or Mpeg-2 (*.mpg) or QuickTime (*.mov) format. More detailed instruction can be found at <https://www.elsevier.com/artwork>.

AAOMS Disclosure Statement Regarding Dual Commitment. The JOMS requires that a completed **AAOMS disclosure statements** signed by ALL authors be submitted with the article. Disclosure Form may be downloaded [here](#).

Acknowledgments. Only persons who have made significant contributions to an article may be acknowledged.

Permissions and Waivers. Formal consents are not required for the use of entirely anonymized images from which the individual cannot be identified - for example, x-rays, ultrasound images, pathology slides or laparoscopic images - provided that these do not contain any identifying marks and are not accompanied by text that might identify the individual concerned. If consent has not been obtained, it is generally not sufficient to anonymize a photograph simply by using eye bars or blurring the face of the individual concerned. The policy on patient consent can be found here: <https://www.elsevier.com/about/company-information/policies/patient-consent>. It is the responsibility of the author to ensure that the form of written consent complies with each requirement of all applicable Data Protection and Privacy Laws. Waivers (Signed Patient Release Forms) must be obtained for full-face photographs. Please click [here](#) for waiver forms.

The following statements MUST be included in the Cover Letter:

"In consideration of the *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* taking action in reviewing and editing my (our) submission, the author(s) undersigned hereby transfer(s), assign(s), or otherwise convey(s) all copyright ownership to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons in the event that such work is published in the JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY. The undersigned author(s) understands that if the manuscript is accepted, the Editors reserve the right to determine whether it will be published in the print edition or solely in the Internet edition of the Journal. Articles accepted for publication are subject to editorial revision."

Permission of original author and publisher must be obtained for direct use of material (text, photos, drawings) under copyright that is not your own. (Up to 100 words of prose material usually may be quoted without obtaining permission, provided the material quoted is not the essence of the complete work.) **Authors are responsible for applying for permission for both print and electronic rights for all borrowed materials and are responsible for paying any fees related to the applications of these permissions.**

Financial Interests. As specified in the [AAOMS disclosure statement](#) regarding duality of interest, any commercial associations that might create a conflict of interest in connection with a submitted manuscript must be disclosed. All sources of external funds supporting the work and all corporate affiliations of the authors must be indicated in a footnote, if the manuscript is accepted.

AAOMS Disclosure Statement Regarding Dual Commitment. The *JOMS* requires that a completed [AAOMS disclosure statement](#) signed by ALL authors be submitted with the article.

Checklist for authors:

- _Cover letter (including copyright statements, disclosures).
- _Title page (including authors' information).
- _Manuscript (including abstract, article, references, tables and figures legends—all in Microsoft Word format).
- _Statement of IRB in the Methods and Materials section.
- _Figures (individually submitted as separate files).
- [AAOMS Disclosure Statement](#)
- _Figures (individually submitted as separate files).
- [Patient release forms for photographs.](#)