

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA – DOUTORADO ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA
INTEGRADA**

LUCIANA DOROCHENKO MARTINS

**EFICÁCIA DO CETOROLACO E DO TRAMADOL/PARACETAMOL NO
CONTROLE DA INTENSIDADE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM
CIRURGIA DE TERCEIROS MOLARES INCLUSOS**

**PONTA GROSSA
2017**

LUCIANA DOROCHENKO MARTINS

**EFICÁCIA DO CETOROLACO E DO TRAMADOL/PARACETAMOL NO
CONTROLE DA INTENSIDADE DA DOR PÓS-OPERATÓRIA EM
CIRURGIA DE TERCEIROS MOLARES INCLUSOS**

Tese apresentada como pré-requisito para obtenção do título de Doutor na Universidade Estadual de Ponta Grossa, no curso de Doutorado em Odontologia – Área de Concentração: Clínica Integrada. Linha de Pesquisa: Etiologia, Diagnóstico e Tratamento das Doenças Bucais.

Orientadora: Prof.^a Dra. Alessandra Reis Silva Loguercio

Coorientadores: Prof. Dr. Marcelo Carlos Bortoluzzi e Prof.^a Dra. Márcia Fernanda de Rezende Siqueira

**PONTA GROSSA
2017**

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

Martins, Luciana Dorochenko
M386 Eficácia do cetorolaco e do
 tramadol/paracetamol no controle da
 intensidade da dor pós-operatória em
 cirurgia de terceiros molares inclusos/
 Luciana Dorochenko Martins. Ponta Grossa,
 2017.
 138f.

 Tese (Doutorado em Odontologia - Área
 de Concentração: Clínica Integrada),
 Universidade Estadual de Ponta Grossa.
 Orientadora: Prof^a Dr^a Alessandra Reis
 Silva Loguercio.
 Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Carlos
 Bortoluzzi.
 Coorientadora: Prof^a Dr^a Márcia
 Rezende.

 1.Revisão. 2.Metanálise. 3.Ensaio
 clínico. 4.Terceiro molar. 5.Cirurgia
 bucal. I.Loguercio, Alessandra Reis Silva.
 II. Bortoluzzi, Marcelo Carlos. III.
 Rezende, Márcia. IV. Universidade Estadual
 de Ponta Grossa. Doutorado em Odontologia.
 V. T.

CDD: 617.6

LUCIANA DOROCHENKO MARTINS

Eficácia do cetorolaco e do tramadol/paracetamol no controle da intensidade da dor pós-operatória em cirurgia de terceiros molares inclusos.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Odontologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Odontologia, área de concentração em Clínica Integrada, Linha de Pesquisa em Etiologia, Diagnóstico e Tratamento das Doenças Bucais.

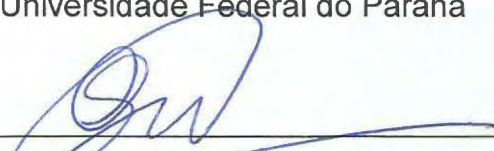
Ponta Grossa, 09 de novembro de 2017



Prof. Dr. Leandro Eduardo Klüppel
Universidade Federal do Paraná



Profª. Drª. Rafaela Scariot de Moraes
Universidade Federal do Paraná



Profª. Drª. Giovana Mongruel Gomes
Universidade Estadual de Ponta Grossa



Profª. Drª. Ana Cláudia Rodrigues Chibinski
Universidade Estadual de Ponta Grossa



Profª. Drª. Alessandra Reis Silva Loguercio
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Aos meus pais **Liudmila** e **Antenor** (*in memoriam*) pela vida, pelo apoio constante em todas as etapas desse meu viver. Minhas referências de responsabilidade, integridade e amor.

Ao meu esposo **Péricles** por seu carinho e compreensão, por me fazer um ser humano melhor a cada dia.

A minha irmã **Silvana** e ao amigo **Dr. Maurício Zardo**, que partiram para o plano espiritual durante esta minha jornada, por todo apoio, confiança e incentivo constantes.

Dedico esta tese de doutorado.

*À medida que você encontrar o
reservatório de paz da sua alma, cada vez
menos as disputas serão capazes de afligir
sua vida.*

Paramahansa Yogananda, Paz Interior

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, por estar sempre acessível. Por me conceder o poder de pensar, falar e agir. Por me guiar e inspirar. Te agradeço por percorrer ao meu lado o caminho da vida e me mostrar que no silêncio encontro a paz interior, que é indestrutível.

Ao meu irmão **Alexandre** e meus sobrinhos **Larissa, Murilo, Felipe e Gabriel**, pelo apoio e conforto em todas as tomadas de decisão de minha vida.

Às minhas netas **Júlia e Sofia** pela alegria e espírito de renovação e motivação que trazem para nossas vidas.

À minha orientadora **Prof.^a Dra. Alessandra Reis Silva Loguercio**, pela sua percepção intuitiva e entendimento de vida e bondade. Te agradeço por ter me aceitado como orientanda, pelo acolhimento e compartilhamento de sua sabedoria. Minha mestra querida, que Deus lhe dê dinamite mental e momentos de amorosidade em quantidade suficiente para destruir todas as dificuldades de sua vida.

Aos meus coorientadores **Prof. Dr. Marcelo Carlos Bortoluzzi e Prof.^a Dra. Márcia Fernanda de Rezende Siqueira**, pelos momentos de criação e inspiração, pela compreensão e pela dedicação. Pelos ensinamentos da ciência e da vida.

À toda equipe do **CEO da UEPG**, que direta ou indiretamente estiveram envolvidos em nossa pesquisa, sempre muito prestativos e prontos a ajudar. Muito obrigada.

Ao **Prof. Alfredo Adimari Júnior**, meu braço esquerdo. Você me fez sentir caminhar com segurança. Por transformar esse período árduo da pesquisa em um momento alegre, divertido e positivo. Não tenho palavras para te agradecer.

À **Prof.^a Dra. Denise Stadler Wambier, Prof. Dr. Alessandro Dourado Loguercio e Prof.^a Dra. Osnara Maria Mongruel Gomes**, Coordenadores e ex-coordenadora do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Odontologia e Pró-Reitora de Pesquisa e Pós-graduação UEPG, por me abrirem as portas e mostrarem o rumo.

Aos **Prof. André Takahashi, Prof. Roberto Jabur e Prof. Leandro Klüppel**, colegas de trabalho, por proporcionarem meios hábeis para que essa etapa de vida tivesse um início e chegasse ao fim.

Às **amigas Priscila Smolarek e Dayane Gross** pelo incentivo, carinho, amizade de todas as horas. Por me conduzirem aos primeiros passos da etapa operacional dessa jornada. Vocês foram muito importantes durante esta trajetória.

Às acadêmicas **Makielle Flores, Mariana Barreta, Aline Wendler e Flávia Gomes Matos** que me auxiliaram nos procedimentos cirúrgicos, o meu agradecimento.

À **Universidade Estadual de Ponta Grossa** na pessoa do Magnífico Reitor Professor **Dr. Carlos Luciano Sant'Ana Vargas** pela oportunidade de cursar a Pós-graduação nesta grande instituição.

Aos meus colegas de turma: **Juliana, Andrés Felipe, Andrés Fernando, Anna Luiza,**

Camilo, Carlos Andrés, Fabiana Coppla, Fabiana Siquera, Gisele, Juliana, Letícia Wambier, Letícia Campos, Oséias, Thaynara e Sibelli, agradeço pelo convívio e carinho durante todo este tempo.

Aos **funcionários** da UEPG, especialmente a **Maria Glassi, Hamilton, Rosi e Cida**, sempre dedicados e dispostos a ajudar quando precisei.

À banca de qualificação, **Prof.^a Dra. Fabiana Madalozzo Coppla** e **Prof. Dr. Paulo Vitor Farago**, por todas as considerações e colaboração que aprimoraram esta tese.

À banca de defesa, **Prof.^a Dra. Ana Cláudia Chibinski, Prof.^a Dra. Giovana Gomes Mongruel, Prof. Dr. Leandro Eduardo Klüppel** e **Prof.^a Dra. Rafaela Scariot de Moraes**, por todas as considerações e colaboração que irão aperfeiçoar e lapidar esta tese.

Aos **voluntários da pesquisa**, que confiaram no nosso trabalho e se submeteram aos procedimentos, que colaboraram gentilmente com a execução de todas as etapas do ensaio clínico; aos que saíram da amostra também fica a minha gratidão. Sem vocês, parte desse trabalho, seria impossível de se concretizar.

A todos vocês, minha eterna gratidão!

DADOS CURRICULARES

LUCIANA DOROCHENKO MARTINS

NASCIMENTO 26.09.1961	Monte Alegre, Paraná - Brasil
FILIAÇÃO	Antenor Martins (<i>in memoriam</i>) Liudmila Dorochenko Martins
1980 – 1984	Curso de Graduação em Odontologia. Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Ponta Grossa - PR, Brasil.
1985 – 1987	Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Universidade Federal de Pelotas, (UFPel). Pelotas - RS, Brasil.
1999 – 2001	Curso de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo- Facial. Nível Mestrado. Universidade Federal de Pelotas, (UFPel). Pelotas - RS, Brasil.
2014 – 2018	Curso de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração em Clínica Integrada. Nível Doutorado. Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Ponta Grossa - PR, Brasil. Em andamento.

RESUMO

Martins, L.D. **Eficácia do cetorolaco e do tramadol/paracetamol no controle da intensidade da dor pós-operatória em cirurgia de terceiros molares inclusos.** [Tese] Doutorado em Clínica Integrada. Ponta Grossa: Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2017.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática e um estudo clínico randomizado com o objetivo de avaliar a eficácia de um anti-inflamatório e analgésicos na redução da intensidade da dor pós-operatória em cirurgia de terceiros molares inclusos; e também elaborar um instrumento de medida que pudesse quantificar a auto percepção de pacientes sobre o desconforto em cirurgias dento-alveolares. Para isso foram realizados 3 estudos. O estudo 1, uma revisão sistemática; o estudo 2, um ensaio clínico e o estudo 3, a elaboração de um questionário para avaliar a auto percepção do paciente em relação ao procedimento cirúrgico odontológico. A revisão sistemática e meta-análise (estudo 1) teve o objetivo de avaliar se o cetorolaco reduz a intensidade da dor pós-operatória após a cirurgia dos terceiros molares inclusos em comparação com o uso de tramadol. Uma busca abrangente na literatura foi realizada, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados que comparavam a intensidade da dor após a cirurgia de terceiros molares inclusos em pacientes adultos que usaram cetorolaco ou tramadol para analgesia. Nove estudos foram incluídos para análise qualitativa. Sete foram julgados como “indefinido” ou “alto” risco de viés e apenas 2 julgados como “baixo” risco de viés. Concluímos que existe falta de evidências para assegurar a superioridade do cetorolaco ou do tramadol na redução da dor pós-operatória após a extração dos terceiros molares inclusos. Um ensaio clínico randomizado, cruzado e triplo-cego (estudo 2) foi realizado com o objetivo de comparar a eficácia do cetorolaco (C) versus a sua combinação com tramadol (T)/paracetamol (P) administrado por via oral para controlar a intensidade da dor após a cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos. Cinquenta e dois pacientes foram selecionados e submetidos a exodontias dos terceiros molares inferiores bilaterais. Duas intervenções cirúrgicas distintas foram realizadas, sempre pelo mesmo operador e separadas por um intervalo mínimo de 30 dias. Para uma exodontia, o indivíduo recebeu 1 comprimido de cetorolaco 10 mg mais uma cápsula de tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg. Para a exodontia do lado oposto ao operado, o mesmo indivíduo recebeu 1 comprimido de cetorolaco 10 mg mais 1 cápsula de placebo. Esses tratamentos foram administrados 1 h antes da cirurgia e foram repetidos a cada 6 h durante 2 dias. A diferença na dor pós-operatória foi avaliada por quatro desfechos primários: intensidade da dor medida por uma escala visual analógica de 100 mm por 48 h (imediatamente, 3 h, 6 h, 9 h, 12 h, 24 h e 48 h após a cirurgia), medicação de resgate, avaliação global e efeitos adversos. Diferenças na intensidade da dor foram observadas nas diferentes avaliações do tempo ($p < 0,05$). A comparação de ambos os grupos em cada avaliação de tempo mostrou diferenças significativas apenas no período de 9 h, com menor intensidade de dor para o grupo C+T+P ($p = 0,005$). A necessidade de analgésicos foi maior no grupo C, no entanto, a necessidade de antiemético foi maior no grupo de C+T+P. O número total de efeitos adversos foi maior no grupo de C + T + P. Os resultados mostraram que ambos os tratamentos farmacológicos empregados mostraram um bom controle da dor em cirurgias de terceiros molares inferiores inclusos. Embora o grupo da combinação tenha apresentado menor dor nas 9 h, a diferença foi pequena, não relevante clinicamente e causou mais efeitos adversos. O objetivo do estudo 3 foi criar um instrumento de medida que pudesse quantificar os desconfortos associados ao procedimento cirúrgico de pacientes

submetidos a cirurgias dento-alveolares (QCirDental). O instrumento QCirDental foi desenvolvido em duas etapas iniciais, (1) geração e seleção das perguntas ou itens e, (2) teste do instrumento com avaliação das propriedades de medida (consistência interna e responsividade). A amostra foi composta por 123 pacientes. Nenhum deles apresentou qualquer dificuldade em entender o QCirDental. O instrumento mostrou excelente consistência interna com coeficiente alfa de Cronbach de 0,83. A análise de componentes principais (Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy 0,72 e Bartlett's Test of Sphericity com $p < 0,001$) mostrou seis dimensões do instrumento que explicam 67,5% da variância. Nesse estudo foi possível determinar que o instrumento ou questionário de auto percepção de cirurgia bucal dento-alveolar (QCirDental) possui excelente consistência interna, sendo um instrumento de fácil leitura e interpretação.

Palavras chave: Revisão; Metanálise; Ensaio Clínico; Terceiro Molar; Cirurgia Bucal; Cetonolaco; Tramadol; Paracetamol; Estudos de validação; Questionários.

ABSTRACT

Martins, LD. **Efficacy of ketorolac and tramadol/acetaminophen in postoperative pain control after impacted third molar surgery.** [Tese] Doutorado em Clínica Integrada. Ponta Grossa: Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2017.

The aim of the present study was to perform a systematic review and a randomized clinical trial with the objective of evaluating the efficacy of an anti-inflammatory and analgesics in the reduction of the postoperative pain intensity after impacted third molar surgery; and also to elaborate a measurement instrument that could quantify the patients' self-perception about discomfort in dentoalveolar surgeries. Three studies were carried out. Study 1, a systematic review; study 2, a clinical trial and study 3, the elaboration of a questionnaire to evaluate the patient's self-perception regarding the dental surgical procedure. The systematic review and meta-analysis (study 1) aimed to evaluate if ketorolac reduces the intensity of postoperative pain after impacted third molars surgery compared to the use of tramadol. A comprehensive search in the literature was performed, including only randomized trials comparing pain intensity after impacted third molar surgery in adult patients who used either ketorolac or tramadol for analgesia. Nine studies were included for qualitative analysis. Seven were judged as “unclear” or “high” risk of bias and only two judged as “low” risk of bias. We conclude that there is a lack of evidence to assure the superiority of ketorolac or tramadol in the reduction of postoperative pain after extraction of the impacted third molars. A randomized, triple-blind, crossover clinical trial (study 2) was conducted to compare the efficacy of ketorolac (K) versus its combination with tramadol (T)/acetaminophen (A) administered orally to control pain intensity after mandibular third molars surgery. Fifty-two patients were selected and subjected to extractions of bilateral mandibular third molars. Two different surgical interventions were performed, always by the same operator and separated by a minimum interval of 30 days. For the extraction of one side, the patient received one tablet of ketorolac 10 mg plus one capsule of tramadol 37.5 mg/acetaminophen 325 mg. For the opposite side, the same individual received one tablet of ketorolac 10 mg plus one capsule of placebo. These treatments were administered 1 h prior to surgery and were repeated every 6 h for 2 days. The difference in postoperative pain was assessed by four primary end points: pain intensity measured by a 100 mm visual analogue scale for 48 h (immediately, 3 h, 6 h, 9 h, 12 h, 24 h and 48 h after surgery), rescue medication, overall assessment and adverse effects. Differences in pain intensity were observed among the different time assessments ($p < 0.05$). The comparison of both groups in each time assessment showed significant differences only in the period of 9 h, with lower level of pain intensity for group K+T+A ($p = 0.005$). The need of analgesics was higher in Group K however, the need of antiemetic were greater in Group K+T+A. The total number of adverse effects was higher in Group K+T+A. The results showed that both pharmacological treatments had a good control of pain in mandibular third molar surgery. Although the combination group showed lower pain at 9 h, the difference is small, not clinically relevant and this group showed much more adverse effects. The aim of study 3 was to develop and validate a questionnaire (QCirDental) to measure the burdens of oral surgery associated to dental extractions. The QCirDental was developed in two steps, (1) item generation and selection and (2) questionnaire pretest with evaluation of the instruments' measurement properties (internal consistency and responsiveness). The sample was composed by 123 patients. None patient showed any difficulty to understand the QCirDental. The instrument showed excellent internal consistency with Cronbach's alpha coefficient of reliability of 0.83. The principal component analysis (Kaiser-Meyer-Olkin

Measure of Sampling Adequacy 0.72 and Bartlett's Test of Sphericity with $p < 0.001$) showed six dimensions explaining 67.5% of the variance. In this study, it was possible to determine that the questionnaire of dento-alveolar oral surgery (QCirDental) has excellent internal consistency, being an instrument of easy reading and interpretation.

Key words: Review; Meta-Analysis; Molar, third; Surgery, Oral; Ketorolac; Tramadol; Acetaminophen; Validation Studies; Surveys and Questionnaires.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Classificação da posição dos terceiros molares segundo Pell & Gregory.....	26
Figura 2	Classificação da posição dos terceiros molares segundo Winter	27
Figura 3	Medicamentos utilizados no estudo.....	29
Figura 4	Esquema dos medicamentos utilizados no estudo	30
Figura 5	Escala Visual Analógica 0-100 e seus respectivos tempos pós-operatórios.....	31
Figura 6	Quadro para avaliação da percepção global da experiência de dor.....	32

ARTIGO 1

Figure 1	Flow diagram of study identification.....	51
Figure 2	Summary of the risk of bias assessment according to the Cochrane Collaboration tool. Underlined authors provided extra information by email to allow assessment of the risk of bias.....	58
Figure 3	Forest plot of the pain intensity of ketorolac and tramadol after impacted third molars surgery.....	59

ARTIGO 2

Figure 1	Flow diagram of the clinical trial including detailed information on the excluded participants.....	79
----------	---	----

ARTIGO 3

Figura 1	Gráfico Scree (Scree Plot) obtido através de análise de componentes principais, com método de rotação Direct Oblimin e técnica não restritiva, indicando 6 dimensões.....	100
----------	---	-----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1	Electronic database and search strategy.....	52
Table 2	Summary of the studies selected for this systematic review (only data from tramadol and ketorolac groups).....	55
Table 3	Summary of the studies selected for this systematic review (only data from tramadol and ketorolac groups).....	56
Table 4	Summary of findings table.....	60

ARTIGO 2

Table 1	Demographic characteristics of the eligible participants and of the characteristics of the third molars.....	80
Table 2	Comparison of some surgery aspects between both groups	81
Table 3	Pain intensity (median and interquartile range) of the group at the different time assessments along with the statistical comparisons..	82
Table 4	Pain intensity (mean $\pm$ standard deviations [SD]) of the group at the different time assessments along with effect size.....	83
Table 5	Comparison of the need of rescue analgesics, antiemetics, total number of adverse effects and global assessment.....	84
Table 6	Comparison of the number of participants with adverse effects (AE).....	85

ARTIGO 3

Tabela 1	Itens do questionário com respectivas médias e medidas de desconforto ou incomodo (em %) para cirurgias bucais com escores diferentes de zero além da avaliação da consistência interna através da correlação item-total e alpha de Cronbach.....	98
Tabela 2	Validade do constructo avaliada pelo teste correlação de Spearman Item-Item e Item-Total/20 com indicações de nível de significância.....	99
Tabela 3	Análise de componentes principais, com método de rotação Direct Oblimin com Normalização de Kaiser, sem restrições ao número de componentes, indicando seis (6) dimensões do instrumento.....	101

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
⊕⊕⊕○ MODERATE	Moderate quality (GRADE)
⊕⊕○○ LOW	Low quality (GRADE)
AE	Adverse effects
ANOVA	Análise de Variância
BBO	Bibliografia Brasileira de Odontologia
CI	Confidence interval
COEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials statement
COX	Cicloxigenases
COX1	Ciclo-oxigenase-1
COX2	Ciclo-oxigenase-2
CTZ	Chemoreceptor trigger zone
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
h	Hora (s)
ID	Identification
IM	Intramuscular
IV	Intravenous
K/ C	Ketorolac/ Cetorolaco
K+T+A/	Ketorolac+Tramadol+Acetaminophen/
C+T+P	Cetorolaco+Tramadol+Paracetamol
KE	Ketorolac
kg	Quilograma (s)
Lilacs	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System
mg	Miligrama (s)
min	Minuto (s)
n.r.	Not reported
N/n	Número amostral
NRS	Numeric Rating Scale
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
PO	Orally
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews
PROSPERO	Prospective Register of Systematic Reviews
Pubmed	Online Literature Search and Analysis System
QCirDental	Questionário de auto percepção de cirurgia bucal
RCTs	Randomized controlled trials
Scielo	Scientific Electronic Library Online
SD	Standard deviation
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TR	Tramadol
UEPG	Universidade Estadual de Ponta Grossa
VAS	Visual Analogue Scale
VRS	Verbal rating scale
vs	Versus
yrs	Years

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	PROPOSIÇÃO.....	21
2.1	ESTUDO 1.....	21
2.1.1	Proposição geral	21
2.1.2	Proposição específica.....	21
2.2	ESTUDO 2.....	21
2.2.1	Proposição geral.....	21
2.2.2	Proposição específica.....	21
2.3	ESTUDO 3	21
2.3.1	Proposição geral.....	21
2.3.2	Proposição específica.....	22
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1	ESTUDO 1.....	23
3.1.1	Fontes de informação e estratégia de busca	23
3.1.2	Critério de elegibilidade.....	23
3.1.3	Seleção dos estudos e processo de coleta dados.....	23
3.1.4	Risco de viés individual dos estudos.....	24
3.1.5	Meta-análise.....	24
3.2	ESTUDO 2.....	25
3.2.1	Seleção dos pacientes.....	25
3.2.2	Randomização, ocultação da alocação, cegamento e procedimento.....	27
3.2.3	Avaliação da eficácia analgésica.....	30
3.2.4	Avaliação dos desfechos secundários	31
3.2.5	Análise estatística	32
3.3	ESTUDO 3.....	32
3.3.1	Criação e teste do instrumento	32
3.3.2	Análise de dados.....	33
4	ARTIGOS.....	34
4.1	Does Ketorolac reduce the intensity of postoperative pain after impacted third molars surgery in adults compared to the use of tramadol? A systematic review and meta-analysis.....	34

4.2	Analgesic effectiveness of ketorolac associated with a tramadol/acetaminophen combination after impacted third-molar surgery: a randomized, triple-blind clinical trial.....	34
4.3	Desconfortos associados às cirurgias de Extração dentária e construção de instrumento de Medida (QCirDental). Parte I: Impactos e Consistência Interna - <i>Dental extractions discomfort and development of a questionnaire (QCirDental). Part I: Burden and Internal Consistency</i>	34
4.1.1	Artigo 1	35
4.1.2	Artigo 2	61
4.1.3	Artigo 3	86
5	DISCUSSÃO	102
6	CONCLUSÕES	105
	REFERÊNCIAS	106
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (ESTUDO 2)	110
	APÊNDICE B – INSTRUÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS (ESTUDO 2)	112
	APÊNDICE C – PRONTUÁRIO DO PACIENTE (ESTUDO 2)	113
	APÊNDICE D – DIÁRIO DO PACIENTE (ESTUDO 2)	118
	APÊNDICE E – QUESTIONÁRIO DE AUTO-PERCEPÇÃO DE CIRURIA BUCAL DENTO-ALVEOLAR (ESTUDO 3)	123
	ANEXO A – REGISTRO NO BANCO DE DADOS PROSPERO (ESTUDO 1)	124
	ANEXO B – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS EM ESTUDOS INCLUÍDOS (ESTUDO 1)	129
	ANEXO C – APROVAÇÃO DO ESTUDO CLÍNICO PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE	

PONTA GROSSA (ESTUDO 2)	130
ANEXO D – REGISTRO NO REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS (ESTUDO 2)	134
ANEXO E – APROVAÇÃO DO ESTUDO CLÍNICO PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA (ESTUDO 3)	136

1 INTRODUÇÃO

O manejo da dor é um componente crítico e desafiador na odontologia. A dor é um importante sintoma pós-operatório em muitos procedimentos cirúrgicos dentários (Ong e Seymour¹ 2008). Aproximadamente 80% dos pacientes apresentaram dor aguda após a cirurgia em um ambiente cirúrgico geral (Apfelbaum et al.² 2003). Após a cirurgia de terceiros molares, 82,6% dos pacientes relataram dor leve, moderada, ou severa nos primeiros três dias pós-operatórios (Malkawi et al.³ 2011). O manejo inadequado da dor pode ter profundas implicações que resultam em mudanças clínicas e psicológicas afetando a qualidade de vida, função e recuperação, além de aumentar o risco de complicações pós-cirúrgicas e dor pós-operatória persistente (Kehlet et al.⁴ 2006, Chou et al.⁵ 2016).

A remoção cirúrgica do terceiro molar é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns realizados em odontologia e representa um modelo de estudo comumente usado para testar a eficácia de analgésicos e anti-inflamatórios (Ong e Seymour¹ 2008, Pozos-Guillen et al.⁶ 2007, Paiva-Oliveira et al.⁷ 2016). A remoção cirúrgica de terceiros molares é geralmente acompanhada de complicações pós-operatórias tais como dor, edema, trismo, infecção ou alveolite (Phillips et al.⁸ 2003, Capuzzi et al.⁹ 1994, Ong e Seymour¹⁰ 2003). Os muitos fatores que contribuem para estas condições são complexos, mas se originam de um processo inflamatório iniciado por um trauma cirúrgico (de Santana Santos et al.¹¹ 2013). A dor moderada a grave geralmente ocorre durante as primeiras 24h, com o pico de intensidade atingido cerca de 6-8 h após a cirurgia, quando um anestésico local é usado (Seymour e Walton¹² 1984, Mehlisch¹³ 2002, Ong e Tan¹⁴ 2004, Ong e Seymour¹ 2008, Bortoluzzi et al.¹⁵ 2011).

A maioria dos procedimentos cirúrgicos odontológicos utiliza os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que proporcionam um controle satisfatório da dor. Porém, em procedimentos cirúrgicos mais complexos, como as exodontias de terceiros molares inclusos, são realizadas manobras cirúrgicas mais traumáticas como retalho, osteotomia e seccionamento; é observado um grau maior de desconforto relatado pelos pacientes, tornando-se necessário o uso de outros métodos para o alívio da dor pós-operatória (Peixoto et al.¹⁶ 2011, Fattah et al.¹⁷ 2005).

Uma das alternativas para esses procedimentos mais traumáticos é a associação de AINEs e opioides buscando uma proporção ótima entre a atuação periférica dos AINEs com a central dos opioides (Au et al.¹⁸ 2015). O objetivo da associação é alcançar uma potencialização sinérgica (Tallarida¹⁹ 2001), produzindo um efeito analgésico suficiente com doses mais baixas,

minimizando a incidência de efeitos adversos (Ortiz et al.²⁰ 2012, Raffa²¹ 2001).

Numerosos estudos investigaram alternativas para o manejo da dor e desconforto gerados pela cirurgia do terceiro molar (Daniels et al.²² 2002, Ong et al.²³ 2004, Vegas-Bustamante et al.²⁴ 2008), incluindo medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais e alguns opioides (Seymour e Walton¹² 1984, Lopez Carriches et al.²⁵ 2006, Gutta et al.²⁶ 2013, Shah et al.²⁷ 2013).

Entretanto, ainda é escassa a literatura sobre o assunto. Os estudos realizados são muito desiguais e com diferentes metodologias, o que nos impede de afirmar se a associação AINE mais opioide é melhor do que apenas a utilização de AINE para o controle da dor pós-operatória em cirurgia de terceiros molares inclusos (Au et al.¹⁸ 2015).

O conhecimento das dificuldades vivenciadas pelos pacientes submetidos à cirurgia dento-alveolares é de suma importância para o planejamento da assistência trans e perioperatória a ser prestada ao paciente cirúrgico de modo a atender as suas reais necessidades de informação e diminuir o estresse e a ansiedade (dos Santos et al.²⁸ 2012). Os estudos sobre a percepção dos pacientes no contexto da cirurgia bucal são raros e focados principalmente nas consequências de tratamentos específicos (Reissmann et al.²⁹ 2013) e, quando o transoperatório é avaliado, em geral a dor é o único item de interesse (Bortoluzzi et al.³⁰ 2016).

Mais de 80% dos pacientes submetidos às extrações dentárias apresentaram algum desconforto ou incomodo no período transoperatório. A construção de um instrumento de medida que possa quantificar os impactos negativos e desconfortos ou incômodos, percepções e sensações do paciente durante o procedimento cirúrgico bucal no período trans e perioperatório imediato, pode proporcionar condições de reconhecer falhas e identificar os indivíduos mais vulneráveis, com o intuito de melhorar e orientar o conjunto total de ações preventivas e protetoras aos pacientes (Bortoluzzi et al.³⁰ 2016).

Considerando que são necessários estudos adicionais para avaliar a eficácia e a segurança dos fármacos usados isoladamente ou em associação e a necessidade de obter informações sobre as percepções dos pacientes durante o procedimento cirúrgico odontológico, essa tese se propôs a conduzir uma revisão sistemática e um ensaio clínico, com o objetivo de avaliar a eficácia da analgesia do ceterolaco, do tramadol e de uma associação de analgésicos tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg administrados por via oral em pacientes com necessidade de extração de terceiros molares inferiores inclusos; bem como, criar um instrumento de medida que pudesse quantificar as percepções e desconfortos associados ao

procedimiento cirúrgico de pacientes submetidos a cirurgias dento-alveolares (QCirDental).

2 PROPOSIÇÃO

2.1 ESTUDO 1

2.1.1 Proposição geral

Realizar uma revisão sistemática com o objetivo de responder a seguinte pergunta PICO: O cetorolaco é mais eficaz do que o tramadol na redução da intensidade da dor pós-operatória em cirurgia de terceiros molares inclusos em adultos?

2.1.2 Proposição específica

- 1- Verificar a ocorrência dos efeitos adversos mais frequentes do cetorolaco e tramadol.

2.2 ESTUDO 2

2.2.1 Proposição geral

Comparar clinicamente a efetividade da analgesia de um anti-inflamatório não esteroideal (cetorolaco de trometamina 10 mg) e da combinação deste anti-inflamatório com uma associação de analgésicos de dose fixa (tramadol 37,5 mg/paracetamol 325mg), administrados por via oral, em pacientes com necessidade de extração de terceiros molares inferiores inclusos.

2.2.2 Proposição específica

- 1- Verificar a necessidade de medicação resgate.
- 2- Comparar a percepção global da experiência de dor dos pacientes em relação aos medicamentos utilizados.
- 3- Verificar a ocorrência de efeitos adversos e comparar os grupos.

2.3 ESTUDO 3

2.3.1 Proposição geral

O propósito do presente estudo foi criar um instrumento de medida que pudesse

quantificar os desconfortos associados ao procedimento cirúrgico de pacientes submetidos a cirurgias dento-alveolares (QCirDental).

2.3.2 Proposição específica

- 1- Testar o questionário QCirDental como instrumento de avaliação das propriedades de medida (consistência interna e responsividade).
- 2- Identificar o desconforto sentido por pacientes após cirurgias orais.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Nesta sessão estão descritos os aspectos metodológicos de forma resumida de cada estudo. As informações detalhadas deste item podem ser encontradas nos artigos referentes a cada estudo.

3.1 ESTUDO 1

A revisão sistemática e meta-análise foi registrada no banco de dados PROSPERO sob o número de identificação CRD42016036410 (ANEXO A). Foram seguidas as recomendações da declaração PRISMA para a realização desta revisão sistemática (Moher et al.³¹ 2010). A metodologia detalhada deste experimento está descrita no ARTIGO 1 (pág. 36). Este estudo foi realizado de março a dezembro de 2016 na Universidade Estadual de Ponta Grossa, Paraná, Brasil.

3.1.1 Fontes de informação e estratégia de busca

O vocabulário controlado e palavras-chave livres na estratégia de busca foram definidos com base na pergunta PICO que norteia esta pesquisa clínica: O cetonolaco é mais eficaz do que o tramadol na redução da intensidade da dor pós-operatória em cirurgia de terceiros molares inclusos em adultos?

1. População (P): = pacientes adultos com 3º molares inferiores inclusos.
2. Intervenção (I): cetonolaco
3. Controle (C): tramadol.
4. Resultado (O): redução da intensidade da dor.

Para identificar os estudos a serem incluídos nesta revisão, foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas do MEDLINE via PubMeb, Scopus, Web of Science, Embase, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Brasileira de Odontologia (BBO) e Biblioteca Cochrane. Também foi realizada uma busca na Literatura Cinzenta e nos Registros de Estudos Clínicos.

3.1.2 Critério de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que compararam o cetonolaco *versus* o tramadol para o tratamento e a prevenção da dor pós-operatória após a cirurgia de terceiros molares inclusos, em seres humanos.

3.1.3 Seleção dos estudos e processo de coleta de dados

Inicialmente, os artigos foram selecionados por título e resumo de acordo com os

critérios de elegibilidade. Os artigos duplicados foram removidos. Foram obtidas cópias dos textos completos quando o título e resumo eram insuficientes para uma tomada de decisão. Posteriormente, dois revisores classificaram os que satisfaziam os critérios de inclusão. Detalhes sobre o estudo, os métodos, os participantes e os resultados foram extraídos utilizando formas de extração personalizadas.

3.1.4 Risco de viés individual dos estudos

As avaliações da qualidade dos ensaios incluídos foram realizadas por dois revisores (LDM e MR) usando a ferramenta Cochrane Collaboration para avaliar o risco de viés. Para cada domínio o risco de viés foi pontuado de acordo com as recomendações do Manual Cochrane de Avaliações Sistemáticas de Intervenções 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>), ANEXO B.

Os critérios de avaliação sugeridos pela Cochrane são: geração de sequências (randomização), ocultação da alocação, cegamento dos operadores ou pacientes, dados dos resultados incompletos, relato seletivo dos desfechos, e outras possíveis fontes de viés. Para essa revisão sistemática, com o resultado centrado na intensidade da dor, os domínios selecionados foram geração de sequência, ocultação da alocação e cegamento do paciente e operador (Higgins et al.³² 2011).

O julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados, são classificados em três categorias: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés indefinido.

O estudo foi definido como de “baixo” risco de viés quando os autores explicavam como foi realizado o método de randomização, havia ocultação da alocação e ainda cegamento dos pacientes ou operadores. Quando um ou mais domínios-chave não eram explicados no estudo, o artigo era classificado como “indefinido” para o risco de viés e, se não fosse realizado um ou mais domínios-chave o artigo era julgado como de “alto” risco de viés.

3.1.5 Meta-análise

Os dados foram analisados usando o RevMan 5 (Review Manager, Versão 5.3, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca). Somente os estudos classificados como “baixo” risco de viés nos domínios-chave foram inseridos na meta-análise. O cálculo da diferença de média padronizada para os dados contínuos (intensidade da dor) e a relação de risco para dados dicotômicos nos permitiu resumir os resultados. Foram utilizados modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada utilizando o teste Cochran Q e as

estatísticas I². Análises de sensibilidade também foram realizadas para investigar os motivos de alta heterogeneidade sempre que detectado. Nenhuma análise de subgrupos foi realizada.

Classificamos a qualidade da evidência para cada resultado entre os estudos (corpo de evidências) usando o Grading of Recommendations: Análise, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Essa abordagem permite determinar a força geral de evidências para cada meta-análise (Guyatt et al.³³ 2011). A abordagem GRADE classifica a evidência em quatro níveis: muito baixo, baixo, moderado, alto. A qualidade da evidência reflete o quanto estamos confiantes no resultado apresentado. Se a revisão sistemática apresentou o resultado de um desfecho classificado como de qualidade alta, entende-se que pesquisas futuras dificilmente modificarão o efeito observado; ao passo que um desfecho de qualidade muito baixa provavelmente terá suas estimativas alteradas com a publicação de novos estudos.

3.2 ESTUDO 2

O projeto deste ensaio clínico randomizado triplo-cego foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Estadual de Ponta Grossa através do parecer nº 1.449.613 (ANEXO C). O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>) sob o número de identificação de RBR-3phy2q (ANEXO D). A metodologia detalhada deste experimento está descrita no ARTIGO 2 (pág. 62). O estudo foi realizado no período de 08 de março a 14 de dezembro de 2016, na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), na cidade de Ponta Grossa, Paraná, Brasil.

3.2.1 Seleção dos pacientes

Foram selecionados 52 voluntários de ambos os gêneros, com idade entre 18 a 35 anos que procuraram atendimento na clínica de Odontologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), com indicação de extração eletiva de terceiros molares inferiores inclusos e que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão do estudo. Todos os participantes receberam as informações referentes a pesquisa, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), no qual foram explicados os objetivos e justificativas para a realização do estudo, os benefícios e os riscos aos quais foram expostos e os demais itens descritos nas Diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (Resolução CNS 196/96).

Cada paciente deveria ter dois terceiros molares inferiores inclusos bilateralmente com padrão de inclusão semelhante, classificados em Classe I ou II e em posição B ou C, de acordo com Pell e Gregory (Figura 1) e inclusão vertical ou mesioangular, de acordo com Winter

(Figura 2), com grau de dificuldade para remoção cirúrgica leve a moderada e com pelo menos 1/3 da raiz formada, de acordo com a avaliação radiográfica (Hupp et al. ³⁴ 2009). Os pacientes deveriam ser saudáveis, sem alterações sistêmicas e classificados como ASA I (American Society of Anesthesiologist).

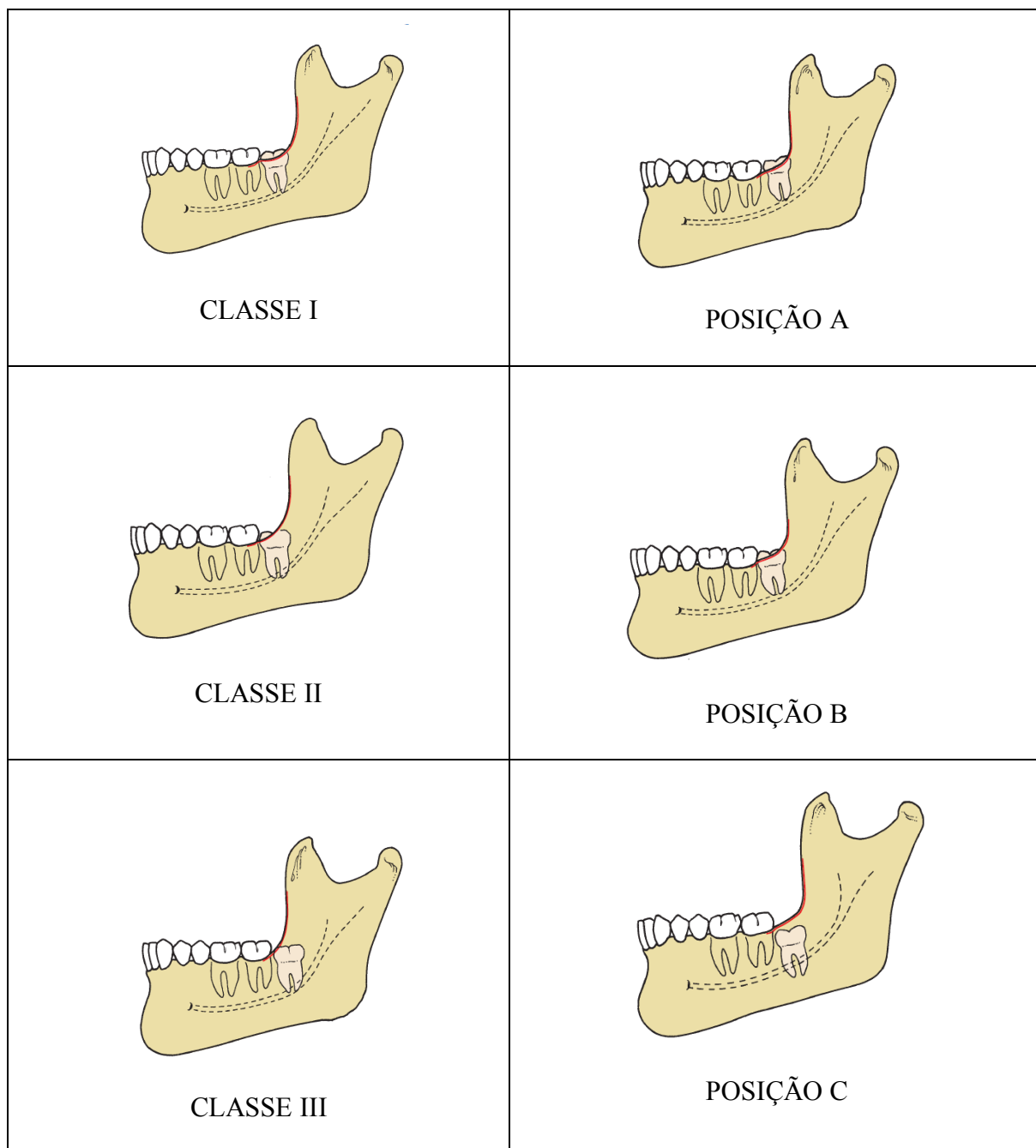


Figura 1 – Classificação da posição dos terceiros molares segundo Pell & Gregory (Adaptada de Hupp et al., 2009)

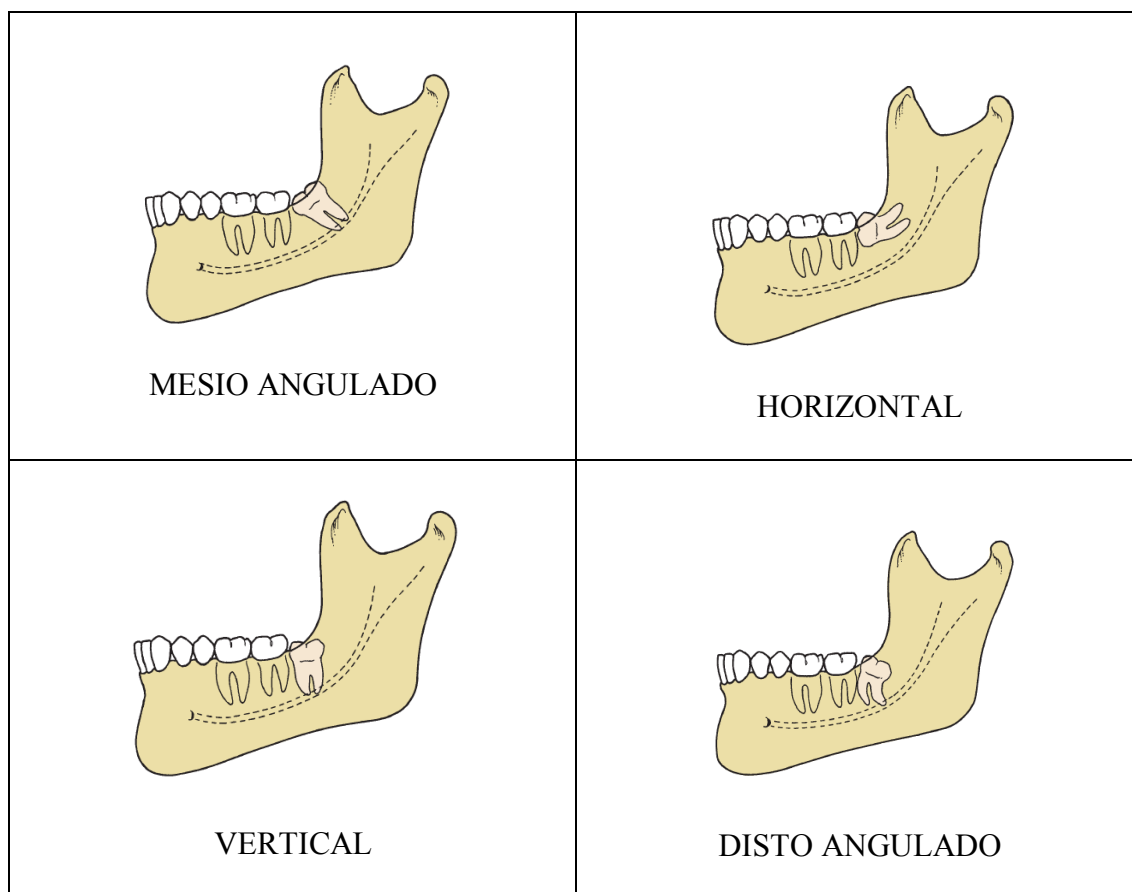


Figura 2 – Classificação da posição dos terceiros molares segundo Winter (Adaptada de Hupp et al., 2009)

Pacientes com história de hipersensibilidade ao cetoalaco, tramadol e paracetamol; grávidas, asmáticos, diabéticos, lactantes, hipertensos, portadores de distúrbios gastrointestinais (úlceras e sangramento), miastenia gravis ou glaucoma não foram incluídos no estudo. Pacientes imunodeprimidos, dependentes de fármacos entorpecentes, portadores de alterações neurológicas e/ou comportamentais, usuários de anti-inflamatórios ou anti-hipertensivos de forma contínua também foram excluídos da amostra.

3.2.2 Randomização, ocultação da alocação, cegamento e procedimento

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, cruzado, triplo-cego para comparar a efetividade da analgesia de um anti-inflamatório não esteroideal (cetorolaco de trometamina 10 mg) e da combinação do cetorolaco com uma associação de analgésicos tramadol 37,5 mg/paracetamol 325mg, administrada por via oral em pacientes com necessidade de extração de terceiros molares inferiores inclusos.

Randomização, ocultação da alocação e cegamento são essenciais para evitar viés e tornar os estudos de boa qualidade. A randomização, quando executada corretamente, garante

as mesmas chances para todos os participantes de serem alocados no grupo teste ou no grupo controle, isto significa que fatores prognósticos conhecidos e desconhecidos estão equilibrados entre os grupos (Higgins et al.³² 2011). Tão importante quanto a randomização, é a ocultação da alocação, passo necessário para proteger o processo de randomização, uma vez que o tratamento a ser alocado não é conhecido antes que o paciente seja incluído no estudo (Higgins et al.³² 2011). Já o cegamento dos participantes ou avaliadores, evita o viés de desempenho (Higgins et al.³² 2011).

Desta forma, com o objetivo de superar as falhas mencionadas, para esta pesquisa a randomização dos grupos foi realizada através da geração de uma lista que determinou o grupo da primeira cirurgia. Esta ordem aleatória das cirurgias foi mantida em envelopes opacos e selados, que foram numerados sequencialmente. Imediatamente antes do início do procedimento cirúrgico, o lado da primeira cirurgia foi determinado pelo lance de moedas. O envelope foi aberto para revelar o grupo, consequentemente o outro lado a ser operado receberia o tratamento do outro grupo. Para manter o operador, o avaliador e o paciente cegos, todos os medicamentos do grupo experimental foram colocados em cápsulas idênticas e codificados por um investigador independente não envolvido nas etapas cirúrgicas e de avaliação de qualquer grupo.

O procedimento cirúrgico foi realizado seguindo os princípios de uma cirurgia de remoção de terceiros molares, desde os cuidados de assepsia até a síntese, utilizando materiais e instrumentais de rotina necessários a esta prática cirúrgica. Para padronizar o trauma cirúrgico, realizou-se a mesma técnica cirúrgica em ambos os lados. Após o término do ato cirúrgico, os pacientes receberam as devidas instruções pós-operatórias (APÊNDICE B) e os dados demográficos, dados relativos ao procedimento cirúrgico e características dos dentes foram anotados em um prontuário específico (APÊNDICE C).

Em um dos lados, os pacientes receberam o ceterolaco 10 mg (Toragesic®, EMS Farmacêutica, Hortolândia, São Paulo, Brasil) e cápsulas placebo (Amanda Manipulações Farmacêuticas®, Ponta Grossa, Paraná, Brasil) para administração via oral. No outro lado, os pacientes receberam o ceterolaco 10 mg (Toragesic®, EMS Farmacêutica, Hortolândia, São Paulo, Brasil) mais a associação tramadol 37,5 mg/paracetamol 325mg (Amanda Manipulações Farmacêuticas®, Ponta Grossa, Paraná, Brasil). O cirurgião e o paciente não estavam cientes, a qualquer momento, de qual fármaco foi administrado ao lado escolhido. Uma dose de antibiótico profilático (amoxicilina 1 g ou clindamicina 600 mg, no caso de pacientes alérgicos à amoxicilina) foi administrada, uma hora antes do procedimento, conjuntamente aos medicamentos do estudo (Figuras 3 e 4).

Os participantes receberam também dois tipos de medicação de resgate para serem usados, se necessário:

- 1) 10 comprimidos de paracetamol 500 mg (Genéricos, Tetuo ® - Anápolis, Goiás, Brasil), sendo instruídos a tomar 1 comprimido do medicamento em caso de dor a cada 6 h;
- 2) 10 comprimidos de ondansetrona 4 mg (Vonau flash, Biolab®, Taboão da Serra, São Paulo, Brasil), sendo instruídos a tomar 1 comprimido do medicamento em caso de náusea (Figuras 3 e 4).

Os participantes deveriam registrar (dia e hora) sempre que consumissem esses medicamentos em um diário apropriado fornecido pelo cirurgião após cada cirurgia (APÊNDICE D). As cirurgias foram realizadas com um intervalo de 1 mês.



Figura 3 – Medicamentos utilizados no estudo

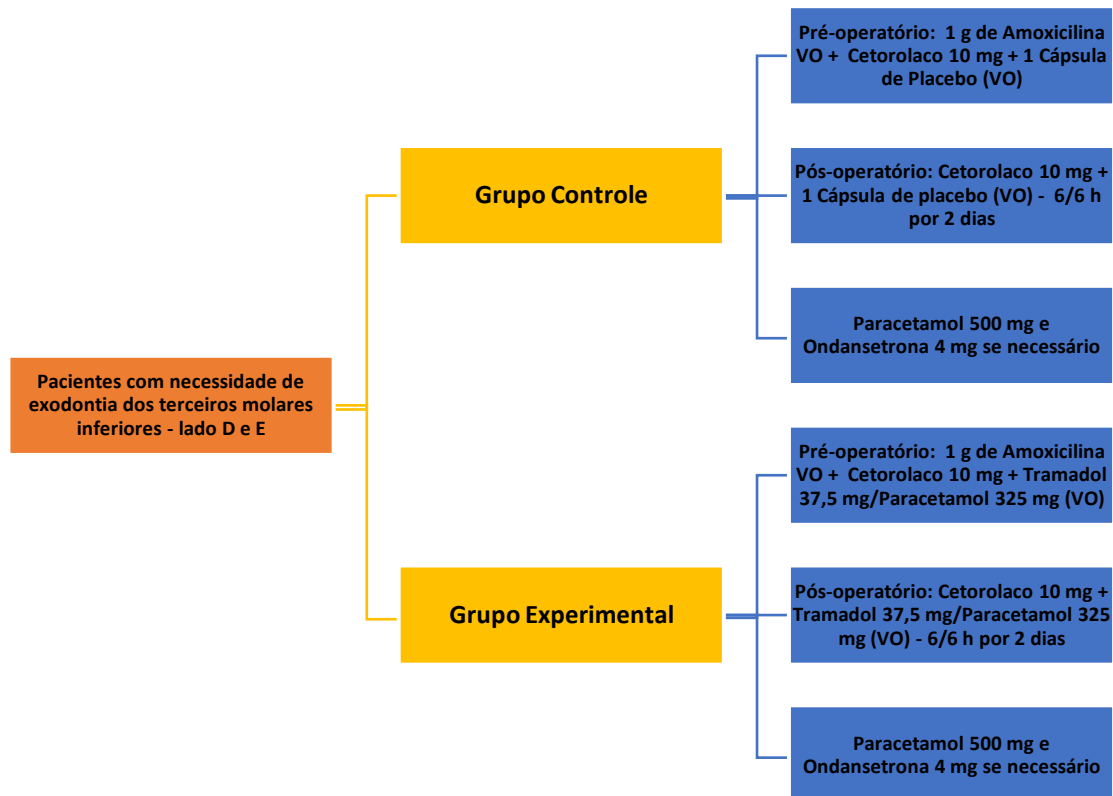


Figura 4 – Esquema dos medicamentos utilizados no estudo

3.2.3 Avaliação da eficácia analgésica

A eficácia analgésica foi avaliada com base no desfecho primário da intensidade da dor através da escala visual analógica 0-100, em que 0 = nenhuma dor e 100 = dor insuportável. Foi solicitado ao paciente que assinalasse com uma linha vertical, cruzando a linha horizontal desta escala, o que corresponderia a intensidade da dor que sentia nos horários pré-determinados (Figura 5). Os pacientes foram instruídos a anotar, em seu diário, a intensidade da dor nos seguintes tempos pós-operatórios: imediatamente após a cirurgia, 3, 6, 9, 12, 24 e 48 horas, sendo assim, sete escalas foram disponibilizadas aos participantes, com os horários e dias correspondentes que deveriam ser marcados e as orientações necessárias. Após, realizamos a mensuração em mm com o auxílio de uma régua milimétrica de 0 até a linha assinalada pelo paciente. (Seymour et al.³⁵ 1985; Chaudhary et al.³⁶ 2015).

DOR 1: imediatamente após a cirurgia. _____	
DOR 2: 3 horas após a cirurgia. _____	
DOR 3: 6 horas após a cirurgia. _____	
DOR 4: 9 horas após a cirurgia. _____	
DOR 5: 12 horas após a cirurgia. _____	
DOR 6: 24 horas após a cirurgia. _____	
DOR 7: 48 horas após a cirurgia. _____	

Figura 5 – Escala Visual Analógica 0-100 e seus respectivos tempos pós-operatórios

3.2.4. Avaliação dos desfechos secundários

Os seguintes desfechos secundários também foram avaliados:

- Consumo total de medicação resgate (analgésicos e antieméticos) - A quantidade total de comprimidos de paracetamol 500 mg/ondansetrona 4 mg consumida durante o período de avaliação (48 h).
- Avaliação da percepção do efeito global - Os pacientes foram instruídos a fornecer uma percepção global da experiência de dor durante a visita de avaliação pós-cirúrgica, 48 h após a cirurgia (Ong et al.³⁷ 2005; Shah et al.²⁷ 2013; Gutta et al.²⁶ 2013, Grant, Mehlish³⁸ 2010; Ong et al.²³ 2004; Ong, Tan¹⁴ 2004), em uma escala categórica de cinco pontos (Figura 6). As escalas de avaliação do efeito global são concebidas para quantificar a melhora ou piora de um paciente ao longo do tempo e determinar o efeito de uma intervenção (Kamper et al.³⁹ 2009). O paciente deveria assinalar no quadro abaixo a opção correspondente à resposta da seguinte pergunta: O que você achou deste tratamento para a dor, empregado nesta cirurgia?

Ruim	☐ 1
Razoável	☐ 2
Bom	☐ 3
Muito bom	☐ 4
Excelente	☐ 5

Figura 6- Quadro para avaliação da percepção global da experiência de dor

- Avaliação dos efeitos adversos do medicamento - Os pacientes foram orientados a preencher em seu diário, a ocorrência de algum tipo de efeito adverso comum como (náusea, vômito, diarreia, tontura, sonolência e dor de cabeça), ou outro efeito adverso que possa ter ocorrido.

Todos estes desfechos estão detalhados no Apêndice D.

3.2.5 Análise estatística

Os dados foram tabulados no programa Sigma Plot Software (12.0 version, Systat Software, San Jose, Califórnia, EUA). A comparação de alguns aspectos cirúrgicos e a necessidade de medicação resgate (paracetamol e ondansetron) foi analisada pelo teste de McNemar's. A intensidade da dor em cada período de tempo, o consumo de medicação resgate e a avaliação do efeito global para os dois grupos foram realizados com o teste de Wilcoxon Signed-Rank. Dentro de cada grupo, a intensidade da dor nos diferentes períodos foi comparada com os testes de Friedman e Student Neuman's. Todos os testes foram ao nível de significância de 0,05.

3.3 ESTUDO 3

O projeto deste estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Estadual de Ponta Grossa através do parecer nº 792.982 (ANEXO E). A metodologia detalhada deste experimento está descrita no ARTIGO 3 (pág. 87).

3.3.1 Criação e teste do instrumento

O estudo foi conduzido durante o período letivo do ano de 2014 e incluiu todos os pacientes atendidos (e que aceitaram participar da pesquisa) na disciplina de Cirurgia II do Curso de Odontologia da UEPG, levando-se em consideração os critérios de inclusão e exclusão. O instrumento QCirDental foi desenvolvido em duas etapas iniciais, (1) geração e

seleção das perguntas ou itens e, (2) teste do instrumento com avaliação das propriedades de medida (consistência interna e responsividade).

A primeira etapa envolveu a geração dos itens do questionário que poderiam refletir a sensação de desconforto por parte do paciente quanto ao procedimento cirúrgico a que seria submetido. Os itens elaborados foram derivados da revisão da literatura e de entrevistas com cirurgiões maxilo-faciais e pacientes. Do conjunto, foram listadas questões consideradas relevantes e constantes no que tange às queixas frequentes percebidas na atividade clínica. O conteúdo da primeira versão foi resubmetido aos cirurgiões maxilo-faciais (painel de especialistas) para análise qualitativa dos itens, pertinência, relevância, conteúdo e abrangência do instrumento.

O instrumento de avaliação da auto percepção da cirurgia bucal dento-alveolar resultante deste processo foi denominado QCirDental (APÊNDICE E) e contém 20 perguntas que devem ser respondidas numa escala de 0 (zero) a 10 (dez), sendo que o valor zero representa nenhum incômodo durante a cirurgia, e o valor dez indica muito incômodo/ incômodo demais/ um absurdo. Portanto, quanto maior o valor obtido, maior o desconforto sentido durante o procedimento e período perioperatório imediato. O impacto total pode ser medido através da soma geral dos itens ou a soma total dos itens divididos pelo número de perguntas ($\text{Soma Total} \div 20$), sendo que, nesse último caso, obtém-se o grau de impacto numa escala de 0-10.

Os pacientes foram selecionados e entrevistados no período pós-operatório imediato com o instrumento proposto (QCirDental). As entrevistas foram conduzidas por estudantes de odontologia conhecedores do projeto de pesquisa e previamente orientados para tal atividade, além de supervisão direta de professores envolvidos no mesmo. Nesse momento, fez-se necessário que o cirurgião e seu auxiliar se ausentassem do local da entrevista, dando oportunidade para que o paciente respondesse ao entrevistador com maior sinceridade sobre a sua percepção da cirurgia.

3.3.2 Análise de dados

Os dados foram tabulados em Excel para Windows® e posteriormente analisados estatisticamente em programa IBM SPSS®. Para avaliar o grau de consistência interna das medidas obtidas, foi utilizado o Coeficiente alfa de Cronbach e para avaliar a validade do constructo foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Todas as análises inferenciais levaram em consideração um nível de significância de 0,05.

4 ARTIGOS

- 4.1 Does Ketorolac reduce the intensity of postoperative pain after impacted third molars surgery in adults compared to the use of tramadol? A systematic review and meta-analysis
- 4.2 Analgesic effectiveness of ketorolac associated with a tramadol/acetaminophen combination after impacted third-molar surgery: a randomized, triple-blind clinical trial
- 4.3 Desconfortos associados às cirurgias de Extração dentária e construção de instrumento de Medida (QCirDental). Parte I: Impactos e Consistência Interna - *Dental extractions discomfort and development of a questionnaire (QCirDental). Part I: Burden and Internal Consistency*

ARTIGO 1

TÍTULO: Does ketorolac reduce the intensity of postoperative pain after impacted third molars surgery in adults compared to the use of tramadol? A systematic review and meta-analysis

STATUS: Enviado para publicação

REVISTA: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Does Ketorolac reduce the intensity of postoperative pain after impacted third molars surgery in adults compared to the use of tramadol? A systematic review and meta-analysis

Luciana Dorochenko Martins¹, Márcia Rezende², Ana Cláudia Chibinski³, Alessandro D. Loguercio³, Marcelo Carlos Bortoluzzi³, Alessandra Reis³.

¹ DDS, MS, PhD student. Department of Dentistry, State University of Ponta Grossa, Paraná, Brazil.

² DDS, MS, PhD, Post-doctoral student. Department of Dentistry, State University of Ponta Grossa, Paraná, Brazil. Professor. School of Dentistry. School Paulo Picanço, Fortaleza, Ceará, Brazil.

³ DDS, MS, PhD, Professors. Department of Dentistry, State University of Ponta Grossa, Paraná, Brazil.

ABSTRACT

Objective. This systematic review and meta-analysis evaluated if ketorolac reduces the intensity of postoperative pain after impacted third molars surgery compared to the use of tramadol.

Study Design. This systematic review adopted a structured protocol to access available publications and followed the PRISMA statement.

Results. The quality of the evidence was evaluated using the GRADE approach. The search identified 4526 publications; 9 studies were finally deemed eligible for inclusion according to the study criteria. Only 2 studies judged at “low” risk of bias were included in the meta-analysis. The difference in means for pain intensity (moderate quality of evidence due to imprecision) was -0.27 (95% CI = -0.82 to 0.28 ; $p = 0.34$).

Conclusions. There is a lack of strong evidence to assure the superiority of either ketorolac or tramadol in reducing the postoperative pain after extraction of impacted third molars.

Statement of Clinical Relevance

This systematic review showed that few studies, at low risk of bias, compared ketorolac and tramadol for relief of postoperative pain after third molar surgery, and the meta-analysis of the available studies did not show any difference between drugs.

Keywords: ketorolac; tramadol; molar, third; surgery; meta-analysis.

INTRODUCTION

Pain is a major postoperative symptom after many dental procedures, particularly extraction of impacted third molars, which is the most frequent surgical intervention in dentistry.¹ The intensity of the pain after extraction of third molars is usually moderate to severe. Pain occurs within the first 24 h after surgery, peaking between 6 h and 8 h when conventional anesthesia is performed.^{2,3}

After the injury to the tissues, a cascade of inflammatory responses is initiated, and a sequence of physiological events takes place. The increase in vascular permeability and local vascularity,^{4,5} as well as the release of chemical mediators (prostaglandins, leukotrienes, bradykinin, serotonin and histamine),⁶ activates and sensitizes nerve fiber receptors,⁷ leading to an undesirable risk of pain.

This situation can be managed with preemptive analgesia^{3,8} along with the use of postoperative drug therapy for inflammation control. There are numerous pharmacological options available for such an aim, including local anesthetics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and some opioids.⁹⁻¹²

Usually, dental-extraction-related pain is treated over 2 or 3 days with NSAIDs, such as diclofenac, dexketoprofen, meloxicam and ibuprofen,¹³⁻¹⁶ and non-opioid analgesic drugs, such as paracetamol (acetaminophen), acetylsalicylic acid and dipyron.¹⁷⁻¹⁹ Of the available NSAIDs, ketorolac has shown significant analgesic potency after oral and parenteral administration for treatment of mild to severe pain after a variety of surgical procedures.²⁰⁻²²

The opioids are another option that can be used in multiple acute pain conditions when non-opioid analgesics fail to control pain. Among them, tramadol - a synthetic analogue of codeine - has been reported to show efficacy in some clinical trials for control of moderate to severe postsurgical pain.^{12, 23-25}

A large number of randomized clinical trials compared the analgesic efficacy of ketorolac and tramadol after third-molar surgery.^{12,23,26-32} There are studies that reported the superiority of ketorolac in controlling postoperative pain,^{12,26-28} while others showed that tramadol performed better;^{23,29-31} another study described no differences between them.³² These conflicting findings prevent clinicians from drawing a conclusion about which drug is more effective in controlling pain with fewer side effects.

Therefore, the aim of this systematic review and meta-analysis was to answer the following PICO question (P=Population, I=Intervention, C=Comparison, O=Outcome): Is ketorolac more effective than tramadol in reducing the intensity of postoperative pain after surgery of impacted third molars in adults?

MATERIALS AND METHODS

The description of this paper followed the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement.³³

Protocol and registration

This study protocol was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (#CRD42016036410). This study was accomplished from March to December of 2016 at the State University of Ponta Grossa, Paraná, Brazil.

Information sources and search strategy

The controlled vocabulary (MeSH terms) and free keywords in the search strategy were defined based on the PICO question reported in the end of the introduction section. For each one of the concepts (population and intervention) medical subheadings (MESH) and free keyword were combined with the Boolean operator “OR” and the two concepts combined with the Boolean operator “AND”.

Pain intensity within the first 24 h was the primary outcome. Time to take the first rescue analgesic drug in hours, total amount of analgesics consumed in mg or in number of capsules and the total number of adverse effects were the secondary outcomes.

The electronic databases MEDLINE via PubMed, Scopus, Web of Science, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS), Brazilian Library in Dentistry (BBO), EMBASE and Cochrane Library (Table 1) were searched for the primary studies. Their reference lists were hand searched for additional publications. The related articles

links of each primary study in the PubMed database were another source of search. We did not implement restrictions on publication date or languages.

We searched grey literature through the System for Information on Grey Literature in Europe (SIGLE); dissertations and theses were searched using the ProQuest Dissertations and Theses Full Text, Periodicos Capes Theses database and Google Scholar. Trial registries were also searched for unpublished articles: Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com), the International Clinical Trials Registry Platform (<http://apps.who.int/trialsearch/>), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), Rebec (www.rebec.gov.br) and the EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>).

Eligibility criteria

We included randomized controlled trials that compared ketorolac *vs.* tramadol for treatment and prevention of postoperative pain after surgery of impacted third molars. Studies with parallel or crossover designs in humans were included.

RCTs were excluded if they (1) evaluated only one of the drugs (ketorolac or tramadol), (2) associated the ketorolac with tramadol for treatment and prevention of postoperative pain or (3) compared ketorolac *vs.* tramadol for treatment and prevention of postoperative pain for maxillofacial surgery or extraction of all four third molars in a single session.

Study selection and data collection process

Initially, the articles were selected by title and abstracts. Duplicate articles were removed. Full-text articles were obtained when the title and abstract presented insufficient information to make a clear decision. Subsequently, two reviewers (L.D.M. and M.R.) classified those that met the inclusion criteria. Each study received a study ID combining the first author and year of publication. Any disagreement between the reviewers over the eligibility of particular studies was resolved through discussion with a third reviewer (A.R.).

Relevant information about the study design, participants, interventions and outcomes was extracted using customized extraction forms. Two reviewers (L.D.M. and M.R.), independently and in duplicate, extracted the data. If there were any disagreements between the reviewers, a third reviewer was consulted (A.R.). When data were not reported in the studies, the authors were contacted by email at least twice to request the missing information.

Data extraction and management

Articles were evaluated by the same two reviewers independently, and in case of disagreement, a consensus was obtained after discussion.

Risk of bias in individual studies

The quality of the selected trials was assessed using the Cochrane Collaboration tool for assessing the risk of bias. For each aspect of the quality assessment, the risk of bias was scored following recommendations of the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>).

The assessment criteria included six items: sequence generation, allocation concealment, blinding of the outcome assessors, incomplete outcome data, selective outcome reporting and other possible sources of bias. For this systematic review, with the patient-centered outcome of pain intensity, the key domains were sequence generation, allocation concealment, and patient blinding.

For each aspect of the quality assessment, the risk of bias was scored following recommendations of the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>). At the domain level, the judgment for each entry involved recording “yes” to indicate a low risk of bias, “no” for a high risk of bias or “unclear,” indicating either lack of information or uncertainty over the potential for bias.

At the study level, the paper was considered to be at “low” risk of bias if all key domains for each outcome were at low risk of bias. If one or more key domains were judged as “unclear” or at “high” risk of bias, the study was considered at “high” risk of bias. When the study was judged as “unclear” in its key domains, the authors were contacted to obtain more information, which allowed a definitive “yes” or “no” judgment. The whole process of quality assessment was done by two independent reviewers (L.D.M. and M.R.) and disagreements solved through discussion and by consulting a third reviewer (A.R.).

Summary measures and synthesis of the results

Data were analyzed using RevMan 5 (Review Manager Version 5.3, the Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). Only studies classified at “low” risk of bias in the key domains were entered into the meta-analysis. The calculation of the standardized mean difference for the continuous data (pain intensity) and the risk ratio for dichotomous data

allowed us to summarize the outcomes.

Depending on the number of included studies, subgroup analysis would be performed to evaluate (1) whether or not the outcomes differ if the drug was administered pre- or postoperatively, (2) whether or not the outcomes differ depending on the type of administration of ketorolac (sublingual, intramuscular or intravenous) and (3) whether or not the outcomes differ depending on the dosage of the medicines (low and high dosages).

Random-effects models were used. Heterogeneity was assessed using the Cochran Q test and I^2 statistics. Sensitivity analyses were also conducted to investigate the reasons for high heterogeneity whenever detected.

Assessment of the quality of evidence using GRADE

We graded the quality of the evidence for each outcome across studies (body of evidence) using the Grading of Recommendations: Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). This technique allows one to determine the overall strength of evidence for each meta-analysis.³⁴ The GRADE approach grades the evidence in four levels: very low, low, moderate, high. The “high quality” suggests that we are very confident that the true effect lies close to the estimate of the effect. On the other extreme “very low quality” suggests that we have very little confidence in the effect estimate and the estimate reported can be substantially different from what it was measured.

For randomized clinical trials, the GRADE approach addresses five reasons (risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness of evidence and publication bias) to possibly rate down the quality of the evidence in 1 or 2 levels.³⁴ Each domain was assessed as “no limitation” (0); “serious limitations” (1 level downgraded) and “very serious limitations” (2 levels downgraded). The GRADEpro Guideline Development Tool, available online (www.grade-pro.org), was used to create Summary of findings table as suggested in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.³⁵

RESULTS

Some studies did not contain all the information needed; thus, emails were sent to seven authors to request further information,^{12,23,27-31} and five of them did not answer.^{12,28-31}

Study selection

After the database screening and removal of duplicates, 4526 studies were identified (Fig. 1). After title screening, 110 studies remained. This number was reduced to 12 after the abstracts were read and their full texts were assessed to check eligibility. Of these, three were excluded. The reasons for exclusion were (1) two studies evaluated postoperative pain after maxillofacial surgery^{36,37} and (2) one study combined both drugs for treatment.³

Characteristics of included articles

The characteristics of the nine included studies are listed in Tables 2 and 3. The parallel study design prevailed^{12,23,26,28-32} except in one study that used the crossover design.²⁷ The majority of them were carried out in a university environment, except three, which were conducted in a partnership between a hospital and university.^{27,29,30}

In four out of the nine studies, the drug was only administered preoperatively^{12,26-28} in two studies the drug was only administered postoperatively^{29,31} and in three studies the drug were administered perioperatively.^{23,30,32} Regarding the route of administration, five studies used the oral route,^{23,29-32} one study employed the intramuscular route,²⁷ two used the intravenous route^{26,28} and one study combined the oral and intramuscular routes.¹²

The dose of the drugs was also variable. Oral ketorolac was used in doses of 10 mg to 20 mg; intravenous and intramuscular doses were 30 mg. The doses of oral tramadol ranged from 50 to 100 mg; intravenous and intramuscular doses were 50 mg (Table 2).^{12,23,26-32}

The number of participants in the primary studies ranged from 30 to 150 per group. The mean age of all the participants included in the clinical trials was approximately 25.2 years. The percentage of males ranged from 36.6% to 70% (Table 2); this information was not reported in three studies.^{23,30,31}

For the pain evaluation, four studies employed a visual analog scale (VAS) of 0-10 points^{23,28,30,31} and another three studies employed a VAS of 0-100 points,^{12,26,29} one study used a verbal rating scale (VRS) of 0-3,²⁹ one study used a modified verbal rating scale (VRS)³² and one study used a numerical rating scale (NRS) of 0-10 points.²⁷ The assessment time of pain varied from 30 min to 72 h post-surgery (Table 3).

Five studies used rescue medication^{12,26-28,32}, such as acetaminophen, ketorolac, ibuprofen, diclofenac potassium + paracetamol + serratiopeptidase. Ondansetron was also used

when the patients had nausea after treatment (Table 3).

After the administration of the drugs, five studies confirmed the presence of adverse effects with both tramadol and ketorolac.^{23,26,27,30,32} Three studies reported that there were no adverse effects,^{12,28,29} and one study did not report this information (Table 3).³¹

Assessment of the risk of bias

The assessment of the risk of bias of the selected studies is presented in Figure 2. In the sequence generation domain, four studies were considered to be at “low” risk of bias,^{12,26,27,32} four studies were judged as at “unclear” risk^{23,28,30,31} and one study was judged at a “high” risk of bias.²⁹

In the allocation concealment domain, two studies were considered to be at “low” risk of bias,^{26,32} five were judged as at “unclear” risk^{12,23,27,30,31} and two studies were classified at a “high” risk of bias.^{28,29}

In regard to blinding, five studies were considered to be at “low” risk of bias,^{12,26,27,29,32} and four were judged as at “unclear” risk.^{23,28,30,31}

Only two studies were judged at “low” risk of bias in all the key domains. Therefore, at the study level, only these two full texts were considered to be at “low” risk of bias^{26,32} and were the ones used for the meta-analysis.

Meta-analysis

The meta-analysis was performed on studies classified as at “low” risk of bias in the key domains and from which the information could be extracted. In the study protocol registered at the Prospero database, we planned to extract other secondary outcomes, which were described earlier in the materials and methods section. However, in the two studies at “low” risk of bias, the secondary outcomes (time to take the first rescue analgesic drug in hours, total amount of analgesics consumed in mg or in number of capsules and the total number of adverse effects) were not described, which prevented us from running their meta-analyses (Table 3). Only data from the intensity of pain could be meta-analyzed.

Intensity of pain using VAS pain scales

This analysis was based on two studies that totalized 138 patients. Data on postoperative pain intensity between 6 h and 12 h post-surgery were extracted, depending on the information provided by the authors. The standardized difference in means was -0.27 (95% CI -0.82 to 0.28;

$p = 0.34$), and therefore we do not have enough evidence to show superiority of one drug over the other (Fig. 3). Data was not heterogeneous (χ^2 test $p = 0.14$; $I^2 = 55\%$).

The standard deviation of the study by Mishra and Khan (5) was not described in the text. In face of that, we arbitrarily imputed a standard deviation corresponding to half of the mean. This decision was based on the coefficient of variation of the other primary included studies, which was around 50%. A sensitivity analysis was run using more extreme standard deviations, and no deviation from the findings reported herein was observed.

Assessment of the quality of evidence using GRADE

For the main outcome pain intensity, the GRADE quality of evidence was moderate due to “serious” limitations in imprecision (Table 4). The large confidence interval of the standardized mean difference included potential improvement as well as inferiority of ketorolac compared to tramadol. For the outcome total number of adverse effects, the GRADE quality of evidence was low due to “very serious” limitations for imprecision, where only a single study was included with very low sample size.

DISCUSSION

The qualitative evaluation of the studies included in this systematic review showed that there is great diversity in the protocols used for both drugs, in either the route of administration or dosage.

For ketorolac, different routes of administration (oral, intramuscular and intravenous) resulted in similar pharmacokinetic profiles with only a few differences.^{20,38,39} The absorption is rapid for all three forms of dosing. The time to reach peak serum concentration is shortest after intravenous use, which takes approximately 5 min. After oral use, peak concentration takes 30-53 min,²⁰ while in intramuscular use, it takes 45-50 min.²⁰ The serum half-life ranges from 5 to 6 h for all three forms of administration.²⁰ It is also reported that there is no difference between ketorolac 10 and 20 mg taken orally for pain control,⁴⁰⁻⁴⁴ suggesting that there is a plateau in this agent’s analgesic efficacy at the 10 mg level.⁴⁰ On the other hand, an increase in analgesic efficacy can be obtained with 30 mg of ketorolac taken intramuscularly when compared with 10 mg taken per the oral route for surgery models.⁴⁵

In regard to tramadol, its concentrations in the intramuscular and intravenous routes 30 min after administration were equivalent.⁴⁶ Peak serum concentrations after intramuscular

injection occurred after 45 min and were approximately half those occurring during intravenous infusion.⁴⁷ Tramadol is rapidly and extensively absorbed after oral administration, appearing in the plasma 15-45 min after administration, with peak levels occurring after 2 h.^{47,48}

Another factor that may influence the effect of the drugs is the moment they were given to patients, which may be before or after surgery. This may play a significant role, as pain resulting from surgery is most severe between 6 and 8 h after the surgery.^{2,26} In theory, the strategy of pre-surgical analgesic administration is to establish effective blood levels for maximum analgesic effect at the pain time is most severe. The analgesic effect of tramadol begins within 1 h and reaches a peak in approximately 2 to 3 h,³² while ketorolac's effect begins 10-20 min after intramuscular administration and 30-60 min after oral administration⁴⁹ and reaches a peak in 1-3 min (intravenous), 30-60 min (intramuscular) and approximately 1 h (orally).⁵⁰

To the extent of our knowledge, this systematic review and meta-analysis is the first to compare ketorolac and tramadol in the management of pain intensity after surgery of impacted third molars. Unfortunately, we could not find evidence to support ketorolac being superior to tramadol for reduction of pain intensity. However, this conclusion was only based on the findings of two studies classified at "low" risk of bias. This leads to a conclusion with moderate quality of evidence due to the low number of studies and participants included in the meta-analysis, leading to a high imprecision of the data.

Bias is a systematic error that leads to deviation from the truth in the results. It can underestimate or overestimate the true intervention effect⁵¹. Meta-analysis of results from biased studies can result in false positive or false negative results. The most conservative approach is to meta-analyze only data from studies with a "low" risk of bias, as performed in this study.

Among the nine studies that compared both drugs, seven were judged to be at "high" risk of bias. The adequate management of the domains of sequence generation and allocation concealment allows minimization of selection bias. It was already demonstrated that odds ratios were exaggerated by 41% for inadequately concealed trials and by 30% for unclearly concealed trials (adjusted for other aspects of quality).⁵²

The judgment of the risk of bias of these two domains was not straightforward and the great majority of the studies included in the qualitative synthesis, required contact with the

authors. However, the response rate from the authors was very low. This highlights the fact that the quality of the RCTs that compared both drugs is still far from the ideal, preventing us from being confident in their findings.

For the same reason, we could not compare the total number of adverse effects of the drugs or the most frequent adverse effect for both drugs, as only two studies remained for quantitative evaluation. Among these two, only Mishra and Khan³² reported the presence of adverse effects of both medicines. For tramadol, weakness, tiredness, sleepiness, dizziness and giddiness were the most frequent adverse effects; while for ketorolac sleepiness, dizziness, giddiness, nausea and vomiting were reported. The quality of evidence for this outcome was judged as low in the GRADE approach, due to very serious issues in imprecision (very low number of participants).

Contrary to our findings, another systematic review and meta-analysis that evaluated the analgesic efficacy of a single dose of tramadol in comparison with an NSAID¹ concluded that the analgesic efficacy of tramadol was lower than that of the NSAID for the management of pain after surgery on the third molars. However, this systematic review¹ meta-analyzed all included studies without taking into consideration their risk of bias. This may have resulted in a biased meta-analysis.

Although the present meta-analysis found no evidence of better analgesic efficacy for management of postoperative pain after impacted third molar surgery, the imprecision of the effect size for the intensity of pain, represented by a large confidence interval, does not allow us to conclude that a difference between the two drugs does not exist. More RCTs with a high standard and “low” risk of bias should be conducted to help clinicians in their choices of prescribing a drug for postoperative pain control after impacted third molar surgery.

Finally, the limitations of this systematic review should be reported. The two studies included in the meta-analysis used a single dose of the drugs, and the pain was evaluated at different time periods. Ideally, a study to evaluate the analgesic efficacy of drugs should focus on post-extraction pain, which should include the highest pain peak (6-8 h).²⁶ In the study of Ong and Tan²⁶ the pain was assessed at 12 h, while Mishra and Khan³² evaluated the pain only during the first 6 h, which prevented the authors from evaluating pain at its highest level. Lastly, we should mention that the low sample size of the studies is also a limitation, as it does not allow the detection of clinically important differences.

CONCLUSIONS

In conclusion, this systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials showed that there is a lack of evidence to conclude that ketorolac is better than tramadol for reduction of postoperative pain after extraction of impacted third molars, although only two randomized clinical trials were included.

REFERENCES

1. Isiordia-Espinoza MA, De Jesus Pozos-Guillen A, Aragon-Martinez OH. Analgesic efficacy and safety of single-dose tramadol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in operations on the third molars: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014; **52**:775-83.
2. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1985; **23**:410-8.
3. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillen AJ, Martinez-Rider R, Herrera-Abarca JE, Perez-Urizar J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; **16**:e776-80.
4. Laureano Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; **13**:E129-32.
5. Moraschini V, Hidalgo R, Porto Barboza E. Effect of submucosal injection of dexamethasone after third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016; **45**:232-40.
6. Dray A. Kinins and their receptors in hyperalgesia. *Can J Physiol Pharmacol*. 1997; **75**:704-12.
7. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*. 1999; **353**:1607-9.
8. Ong CK, Seymour RA. Pathogenesis of postoperative oral surgical pain. *Anesth Prog*. 2003; **50**:5-17.
9. Lopez Carriches C, Martinez Gonzalez JM, Donado Rodriguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; **11**:E440-5.
10. Esteller-Martinez V, Paredes-Garcia J, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Analgesic efficacy of diclofenac sodium versus ibuprofen following surgical extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004; **9**:448-53; 4-8.
11. Singh P, Rastogi S, Bansal M, Kumar S, Singh R, Nishad SG, et al. A prospective study to assess the levels of interleukin-6 following administration of diclofenac, ketorolac and tramadol after surgical removal of lower third molars. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015; **14**:219-25.
12. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Perez-Urizar J. Comparison of the analgesic efficacy of oral ketorolac versus intramuscular tramadol after third molar surgery: A parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016; **21**:e637-43.
13. Christensen K, Daniels S, Bandy D, Ernst CC, Hamilton DA, Mermelstein FH, et al. A double-blind placebo-controlled comparison of a novel formulation of intravenous diclofenac and ketorolac for postoperative third molar extraction pain. *Anesth Prog*. 2011; **58**:73-81.
14. Eroglu CN, Ataoglu H, Yildirim G, Kiresi D. Comparison of the efficacy of low doses of methylprednisolone, acetaminophen, and dexketoprofen trometamol on the swelling developed

- after the removal of impacted third molar. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015; **20**:e627-32.
15. Isiordia-Espinoza MA, Sanchez-Prieto M, Tobias-Azua F, Reyes-Garcia JG. Pre-emptive analgesic effectiveness of meloxicam versus tramadol after mandibular third molar surgery: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012; **70**:31-6.
 16. Bailey E, Worthington H, Coulthard P. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth, a Cochrane systematic review. *Br Dent J*. 2014; **216**:451-5.
 17. Daniels S, Reader S, Berry P, Goulder M. Onset of analgesia with sodium ibuprofen, ibuprofen acid incorporating poloxamer and acetaminophen--a single-dose, double-blind, placebo-controlled study in patients with post-operative dental pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; **65**:343-53.
 18. Happonen RP, Oksala E, Ylipaavalniemi P. A combination of acetylsalicylic acid and codeine phosphate versus acetylsalicylic acid as postoperative analgesics after mandibular third molar surgery. *Proc Finn Dent Soc*. 1987; **83**:32-5.
 19. Noronha VR, Gurgel GD, Alves LC, Noman-Ferreira LC, Mendonca LL, Aguiar EG, et al. Analgesic efficacy of lysine clonixinate, paracetamol and dipyron in lower third molar extraction: a randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; **14**:e411-5.
 20. Catapano MS. The analgesic efficacy of ketorolac for acute pain. *J Emerg Med*. 1996; **14**:67-75.
 21. Mansuri S, Mujeeb A, Hussain SA, Hussain MA. Mandibular third molar impactions in male adults: Relationship of Operative time and Types of impaction on inflammatory complications. *J Int Oral Health*. 2014; **6**:9-15.
 22. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Wiffen PJ, Moore RA. Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction. *Br Dent J*. 2004; **197**:407-11.
 23. Tenglikar PD. Analgesic efficacy of tramadol and ketorolac following third molar surgery. *Int J Dent Clin*. 2014; **6**:8-10.
 24. Eggers KA, Power I. Tramadol. *Br J Anaesth*. 1995; **74**:247-9.
 25. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000; **60**:139-76.
 26. Ong KS, Tan JM. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; **33**:274-8.
 27. Shah AV, Arun Kumar KV, Rai KK, Rajesh Kumar BP. Comparative evaluation of pre-emptive analgesic efficacy of intramuscular ketorolac versus tramadol following third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013; **12**:197-202.
 28. Gopalraju P, Lalitha RM, Prasad K, Ranganath K. Comparative study of intravenous Tramadol versus Ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery--a prospective randomized study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Jul; **42**:629-33.
 29. Dayashankara Rao JK, Suma GN, Lal AB, Batra RS, Gehlot N, Nadini GD. Comparative study of opioid and non opioid analgesics in post operative pain control. *J Oral Sign*. 2010; **2**:4-12.
 30. Shaik MM, Kumar J, Mobina S, Satyanarayana N, Sunitha P. Comparative study of tramadol and ketorolac in the pain management of third molar tooth extraction. *J C M S Nepal*. 2010; **6**(1):35-43.
 31. Chethan R, Ramamuthy TK, Patil S, Reddy S. Comparative study of analgesic effectiveness of tramadol and ketorolac in the pain management of surgical removal of third molar: a randomized double blinded study. *J R D*. 2015; **3**:775-80.
 32. Mishra H, Khan FA. A double-blind, placebo-controlled randomized comparison of pre and postoperative administration of ketorolac and tramadol for dental extraction pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012; **28**:221-5.
 33. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for

- systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; Aug 18; **151**:264-9, W64.
34. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr; **64**:380-2.
 35. Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins JPT, Green S (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011. <http://handbook.cochrane.org/>. [Accessibility verified November 21, 2016].
 36. Zackova M, Taddei S, Calo P, Bellocchio A, Zanello M. Ketorolac vs tramadol in the treatment of postoperative pain during maxillofacial surgery. *Minerva Anestesiol.* 2001; **67**:641-6.
 37. Shankariah M, Mishra M, Kamath RA. Tramadol versus ketorolac in the treatment of postoperative pain following maxillofacial surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012; **11**:264-70.
 38. Jung D, Mrosczak E, Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988; **35**:423-5.
 39. Jung D, Mrosczak EJ, Wu A, Ling TL, Sevelius H, Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac and p-hydroxyketorolac following oral and intramuscular administration of ketorolac tromethamine. *Pharm Res.* 1989; **6**:62-5.
 40. Olmedo MV, Galvez R, Vallecillo M. Double-blind parallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. *Pain.* 2001; **90**:135-41.
 41. Forbes JA, Butterworth GA, Burchfield WH, Beaver WT. Evaluation of ketorolac, aspirin, and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy.* 1990; **10**:77S-93S.
 42. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT. Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen, and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy.* 1990; **10**:94S-105S.
 43. Buckley MM, Brogden RN. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs.* 1990 Jan; **39**:86-109.
 44. Brown CR, Moodie JE, Dickie G, Wild VM, Smith BA, Clarke PJ, et al. Analgesic efficacy and safety of single-dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine for postoperative pain. *Pharmacotherapy.* 1990; **10**:59S-70S.
 45. Fricke JR, Jr., Angelocci D, Fox K, McHugh D, Bynum L, Yee JP. Comparison of the efficacy and safety of ketorolac and meperidine in the relief of dental pain. *J Clin Pharmacol.* 1992; **32**:376-84.
 46. Lintz W, Beier H, Gerloff J. Bioavailability of tramadol after i.m. injection in comparison to i.v. infusion. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999; **37**:175-83.
 47. Le Roux PJ, Coetzee JF. Tramadol today. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2000; **13**:457-61.
 48. Gaynes BI, Barkin RL. Analgesics in ophthalmic practice: a review of the oral non-narcotic agent tramadol. *Optom Vis Sci.* 1999; **76**:455-61.
 49. Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, Jolly S, Kodumudi V, Maria M, et al. Ketorolac tromethamine - routes and clinical implications. *Pain Pract.* 2015; **15**:175-93.
 50. Flores-Murrieta FJ, Granados-Soto V. Pharmacologic Properties of Ketorolac Tromethamine: A Potent Analgesic Drug. *CNS Drug Reviews.* 1996; **2**:75-90.
 51. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration;

2011. <http://handbook.cochrane.org/>. [Accessibility verified September 12, 2016]).
52. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995; **273**:408-12.

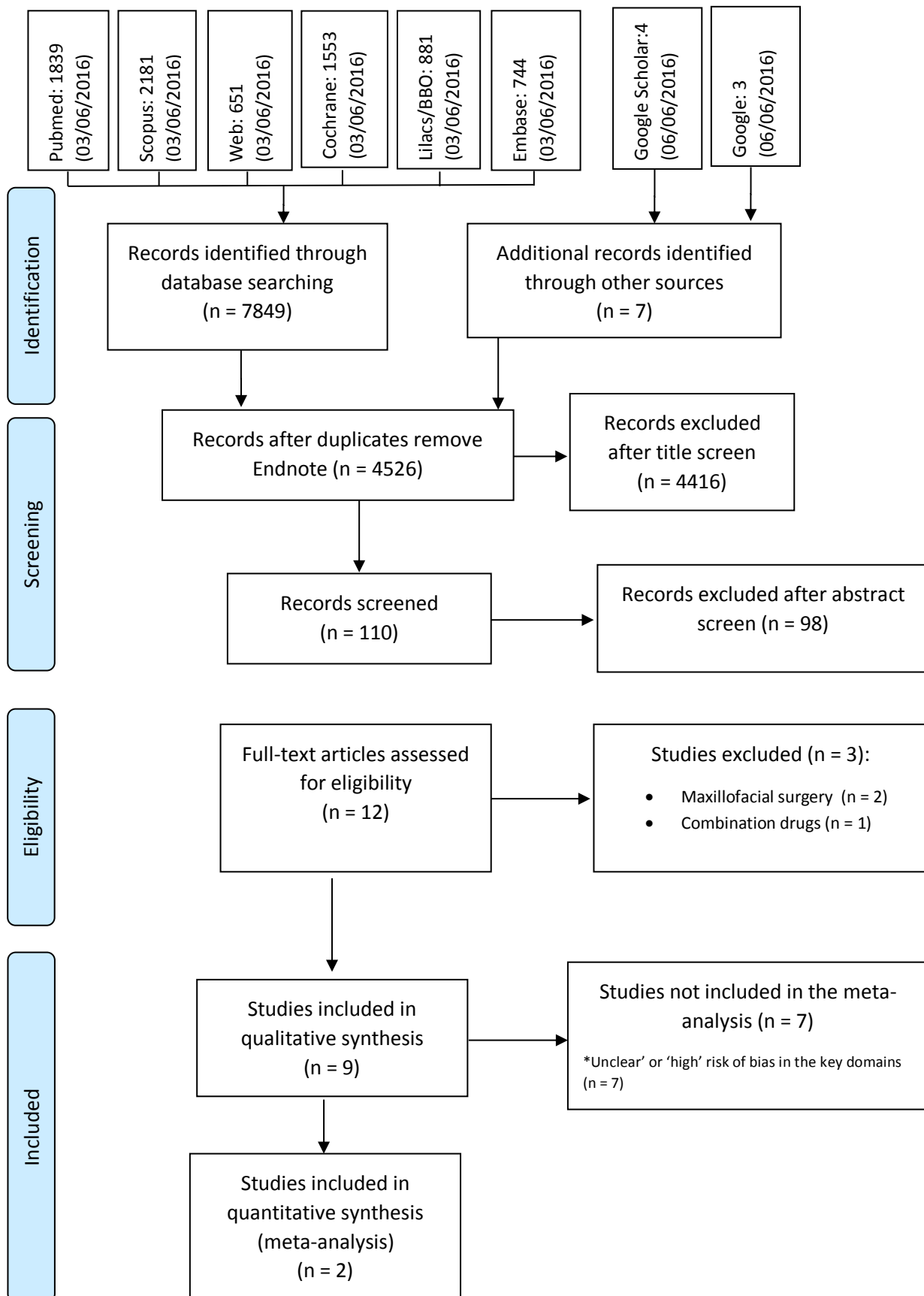


Figure 1 – Flow diagram of study identification.

Table 1 – Electronic database and search strategy.

Pubmed (03/June/2016)		
#1 (Molar, Third[MeSH Terms]) OR Tooth, Unerupted[MeSH Terms] OR Tooth, Impacted[MeSH Terms] OR Tooth Extraction[MeSH Terms] OR "Third Molar"[Title/Abstract] OR "Third Molars"[Title/Abstract] OR "Wisdom Tooth"[Title/Abstract] OR "Wisdom Teeth"[Title/Abstract] OR "Unerupted Tooth"[Title/Abstract] OR "Unerupted Teeth"[Title/Abstract] OR "Impacted tooth"[Title/Abstract] OR "Impacted teeth"[Title/Abstract] OR "Tooth Extraction"[Title/Abstract]	#2 (Ketorolac[MeSH Terms]) OR Ketorolac Tromethamine[MeSH Terms] OR Anti-Inflammatory Agents, Non-steroidal[MeSH Terms] OR Cyclooxygenase Inhibitors[MeSH Terms] OR Cyclooxygenase 2 Inhibitors[MeSH Terms] OR Cyclooxygenase 2[MeSH Terms] OR "Non-Steroidal Anti-inflammatory Agents"[Title/Abstract] OR "Non Steroidal Anti-inflammatory Agents"[Title/Abstract] OR "non-steroidal anti-inflammatory drugs"[Title/Abstract] OR NSAIDs[Title/Abstract] OR Preoperative[Title/Abstract] OR Postoperative[Title/Abstract] OR Pre-emptive[Title/Abstract] OR Preemptive[Title/Abstract] OR "Postoperative Analgesia"[Title/Abstract] OR Ketorolac[Title/Abstract] OR "Cyclooxygenase Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Cyclooxygenase 2 Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Cyclooxygenase 2"[Title/Abstract] OR "Cyclooxygenase Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Cyclooxygenase 2"[Title/Abstract] OR "Cox 2"[Title/Abstract] OR (Tramadol[MeSH Terms]) OR Analgesics, opioid[MeSH Terms] OR Analgesics[MeSH Terms] OR Narcotics[MeSH Terms] OR "Analgesic drug"[Title/Abstract] OR Analgesic[Title/Abstract] OR Narcotic[Title/Abstract] OR "opioid combination"[Title/Abstract] OR "opioids combination"[Title/Abstract] OR Tramadol[Title/Abstract]	#3 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR comparative study[pt] OR evaluation studies as topic[mh] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR control*[tw] OR prospective*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
#1 AND #2 AND #3		
Scopus (03/June/2016)		
#1 (TITLE-ABS-KEY ("Third Molar*") OR TITLE-ABS-KEY ("Wisdom Tooth") OR TITLE-ABS-KEY ("Unerupted Tooth") OR TITLE-ABS-KEY ("Impacted tooth") OR TITLE-ABS-KEY ("Tooth Extraction"))	#2 (TITLE-ABS-KEY ("Non-Steroidal Anti-inflammatory Agents") OR TITLE-ABS-KEY ("non-steroidal anti-inflammatory drugs") OR TITLE-ABS-KEY (nsoids) OR TITLE-ABS-KEY (preoperative) OR TITLE-ABS-KEY (postoperative) OR TITLE-ABS-KEY (pre-emptive) OR TITLE-ABS-KEY ("Ketorolac Tromethamine") OR TITLE-ABS-KEY ("Postoperative Analgesia") OR TITLE-ABS-KEY (ketorolac) OR TITLE-ABS-KEY ("Cyclooxygenase Inhibitors") OR TITLE-ABS-KEY ("Cox 2") nOR TITLE-ABS-KEY ("Cyclooxygenase 2")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Analgesic drug") OR TITLE-ABS-KEY (analgesic*) OR TITLE-ABS-KEY (narcotic*) OR TITLE-ABS-KEY ("opioid combination") OR TITLE-ABS-KEY (tramadol) OR TITLE-ABS-KEY ("Analgesic opioid"))	#3 (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT"))
#1 AND #2 AND #3		
Web of Science (03/June/2016)		
#1 TOPIC: ("Third Molar\$") OR TOPIC: ("Wisdom Tooth") OR TOPIC: ("Unerupted Tooth") OR TOPIC: ("Impacted tooth") OR TOPIC: ("Tooth Extraction")	#2 TOPIC: ("Non-Steroidal Anti-inflammatory Agents") OR TOPIC: (Ketorolac Tromethamine) OR TOPIC: ("non-steroidal anti-inflammatory drugs") OR TOPIC: (NSAIDs) OR TOPIC: (Preoperative) OR TOPIC: (Postoperative) OR TOPIC: (Pre-emptive) OR TOPIC: ("Cox 2") OR TOPIC: ("Postoperative Analgesia") OR TOPIC: (Ketorolac) OR TOPIC: ("Cyclooxygenase Inhibitors") OR TOPIC: ("Cyclooxygenase 2") OR TOPIC: ("Analgesic drug") OR TOPIC: (Analgesic\$) OR TOPIC: (Narcotic\$) OR TOPIC: ("opioid* combination") OR TOPIC: (Tramadol)	#3 Research areas: (Dentistry oral surgery medicine)
#1 AND #2 AND #3		
Lilacs and BBO (03/June/2016)		
#1 (mh:(Molar, Third)) OR (mh:(Tooth, Unerupted)) OR (mh:(Tooth, Impacted)) OR (mh:(Tooth Extraction)) OR (tw:("Third Molar")) OR (tw:("Tercer molar")) OR (tw:("Terceiro molar")) OR (tw:("Dente serotino")) OR (tw:("Third Molars")) OR (tw:("terceros molares")) OR	#2 (mh:(Ketorolac)) OR (mh:(Ketorolac Tromethamine)) OR (mh:(Anti-Inflammatory Agents, Non-steroidal)) OR (mh:(Cyclooxygenase Inhibitors)) OR (mh:(Cyclooxygenase 2 Inhibitors)) OR (mh:(Cyclooxygenase 2)) OR (mh:("Non-Steroidal Anti-inflammatory Agents")) OR (tw:("Agente Antiinflamatorio no esteroideal")) OR (tw:("Non Steroidal Anti-inflammatory Agents")) OR (tw:("Agentes antiinflamatorios no esteroideais")) OR (tw:("Agente anti-inflamatório não esteroideal")) OR	#3 (instance:"regional") AND (db: ("LILACS" OR "BBO") AND jd:("ODONTOLOGIA"))

(tw:("Terceiros molares")) OR (tw:("dentes serotinos")) OR (tw:("Wisdom Tooth")) OR (tw:("muela del juicio")) OR (tw:("Dente do siso")) OR (tw:("dente do juízo")) OR (tw:("Wisdom Teeth")) OR (tw:("muelas del juicio")) OR (tw:("Dentes do juízo")) OR (tw:("dentes do siso")) OR (tw:("Unerupted Tooth")) OR (tw:("Diente no erupcionado")) OR (tw:("Dente não irrompido")) OR (tw:("Unerupted Teeth")) OR (tw:("Dientes no erupcionados")) OR (tw:("Dente não irrompido")) OR (tw:("Unerupted Teeth")) OR (tw:("Dientes no erupcionados")) OR (tw:("Dentes não irrompidos")) OR (tw:("Impacted tooth")) OR (tw:("Diente impactado")) OR (tw:("Dente impactado")) OR (tw:("Impacted teeth")) OR (tw:("Dientes impactados")) OR (tw:("Dentes impactados")) OR (tw:("Tooth Extraction")) OR (tw:("Extracción del diente")) OR (tw:("Extracción dental")) OR (tw:("Extração dental"))	(tw:("Agente antiinflamatório não esteroidal")) OR (tw:("Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents")) OR (tw:("Agentes antiinflamatorios no esteroidales")) OR (tw:("Agentes anti-inflamatórios não esteroidais")) OR (tw:("Agentes antiinflamatórios não esteroidais")) OR (tw:("non-steroidal anti-inflammatory drugs")) OR (tw:("Medicamentos antiinflamatorios no esteroidales")) OR (tw:("Drogas anti-inflamatória não esteroidal")) OR (tw:("Drogas antiinflamatória não esteroidal")) OR (tw:("NSAIDs")) OR (tw:("AINEs")) OR (tw:("Preoperative")) OR (tw:("Pre-operatorio")) OR (tw:("Pré-operatória")) OR (tw:("Postoperative")) OR (tw:("Pos-operatorio")) OR (tw:("Post-operatorio")) OR (tw:("Posoperatorio")) OR (tw:("postoperatorio")) OR (tw:("Pós-operatória")) OR (tw:("Pre-emptive")) OR (tw:("Preemptive")) OR (tw:("Preemptiva")) OR (tw:("Postoperative Analgesia")) OR (tw:("Analgesia post-operatoria")) OR (tw:("Analgesia pós-operatória")) OR (tw:("Ketorolac")) OR (tw:("ketorolaco")) OR (tw:("Cetorolaco")) OR (tw:("Cyclooxygenase Inhibitors")) OR (tw:("Inhibidor de ciclooxigenasa")) OR (tw:("Inhibidor de ciclooxigenasa")) OR (tw:("Inibidor de Ciclooxigenase")) OR (tw:("Inibidor de ciclooxigenase")) OR (tw:("Cox 2")) OR (tw:("Cyclooxygenase 2")) OR (tw:("Ciclooxigenasa 2")) OR (tw:("Ciclooxigenasa 2")) OR (tw:("Ciclooxigenase 2")) OR (tw:("ciclooxigenase 2")) OR (mh:("Tramadol")) OR (mh:("Analgesics, opioid")) OR (mh:("Analgesics")) OR (mh:("Narcotics")) OR (tw:("Analgesic drug")) OR (tw:("Medicamento analgesico")) OR (tw:("Droga analgésica")) OR (tw:("Analgesic")) OR (tw:("analgésico")) OR (tw:("Narcotic")) OR (tw:("narcótico")) OR (tw:("opioid combination")) OR (tw:("Combinación de opioide")) OR (tw:("Combinação de opióide")) OR (tw:("Associação de opióide")) OR (tw:("opioids combination")) OR (tw:("Combinación de opioides")) OR (tw:("Combinações de opióide")) OR (tw:("Associações de opióides")) OR (tw:("Tramadol"))	
#1 AND #2 AND #3		
Cochrane Library (03/June/2016)		
#1 Molar, Third #2 Tooth, Unerupted #3 Tooth, Impacted #4 Tooth Extraction #5 third next molar*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 wisdom next t*th:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #7 Unerupted next t*th:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #8 Impacted next t*th:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9 t*th next extraction:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	#11 Ketorolac #12 Ketorolac Tromethamine #13 Anti-Inflammatory Agents, Non-steroidal #14 Cyclooxygenase Inhibitors #15 Cyclooxygenase 2 Inhibitors #16 Cyclooxygenase 2 #17 "Non-Steroidal Anti-inflammatory Agents":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #18 "Non Steroidal Anti-inflammatory Agents":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #19 "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #20 "non-steroidal anti-inflammatory drugs":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #21 NSAIDs:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #22 Preoperative:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #23 Postoperative:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #24 Pre-emptive:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #25 Preemptive:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #26 "Postoperative Analgesia":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #27 Ketorolac:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #28 Cycl*xygenase next Inhibitor*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #29 Cycl*xygenase 2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	#31 Tramadol #32 Analgesics, opioid #33 Analgesics #34 Narcotics #35 Analgesic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #36 Narcotic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #37 Opioid* next combination:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #38 tramadol:ti,ab,kw (Word variations have been searched) #39 #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 #40 "cox 2":ti,ab,kw (Word variations have been searched) #41 #30 or #40 #42 #39 or #41 #43 #10 and #42

	#30 #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29	
Embase (03/June/2016)		
#1 'molar tooth'/exp OR 'tooth extraction'/exp OR 'tooth disease'/exp OR 'third molar*':ab,ti OR 'wisdom tooth':ab,ti OR 'wisdom teeth':ab,ti OR 'unerupted teeth':ab,ti OR 'unerupted tooth':ab,ti OR 'impacted tooth':ab,ti OR 'impacted teeth':ab,ti OR 'tooth extraction':ab,ti AND [embase]/lim	#2 'ketorolac'/exp OR 'ketorolac trometamol'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'prostaglandin synthase inhibitor'/exp OR 'cyclooxygenase 2 inhibitor'/exp OR 'postoperative analgesia'/exp OR 'postoperative pain'/exp OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents':ab,ti OR 'nonsteroidal anti inflammatory agents':ab,ti OR 'non-steroidal anti-inflammatory drugs':ab,ti OR 'nsaids':ab,ti OR 'preoperative':ab,ti OR 'postoperative':ab,ti OR 'pre emptive':ab,ti OR 'preemptive':ab,ti OR 'ketorolac':ab,ti OR 'cyclooxygenase inhibitors':ab,ti OR 'cox 2':ab,ti OR 'cyclooxygenase 2':ab,ti AND [embase]/lim OR 'tramadol'/exp OR 'narcotic analgesic agent'/exp OR 'analgesic activity'/exp OR 'analgesic*':ab,ti OR 'narcotic*':ab,ti OR 'opioid* combination':ab,ti OR 'analgesia':ab,ti OR 'tramadol':ab,ti AND [embase]/lim	#3 [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
#1 AND #2 AND #3		

Table 2. Summary of the studies selected for this systematic review (only data from tramadol and ketorolac groups).

Study ID	Study design [Setting]	Drug Management	Subjects' age mean±SD [range] (yrs)	No. of subjects Male[%]	No. of surgeons	Antibiotic prophylaxis	Type of anesthesia used [anesthetic name]	Drug protocol [route of administration]	No. patients [drop-outs]
Chethan, Ramamuthy et al. (2015)	Parallel [university]	Postoperative	TR: n.r. ± n.r. [n.r.] KE: n.r. ± n.r. [n.r.] Overall [18-25]	n.r.	1	n.r.	Local [2% lignocaine]	TR: 50 mg after the extraction and dose repeated after 6 h [PO] ^a KE: 10 mg after the extraction and dose was repeated after 6 h [PO] ^a	40 [n.r.]
Dayashankara Rao, Suma et al. (2010)	Parallel [university - hospital]	Postoperative	TR: 24.5 ± 5.4. [n.r.] KE: 24.3 ± 6.5 [n.r.]	28 [70%]	n.r.	No	n.r.	TR: 50 mg 3 x day per 3 days [PO] ^a KE: 10 mg 3 x day per 3 days [PO] ^a	40 [n.r.]
Gopalraju, Lalitha et al. (2014)	Parallel [university]	Preoperative	TR: 25.4 ± n.r. [n.r.] KE: 25.95 ± n.r. [n.r.] Overall [18-35]	25 [62%]	1	Amoxicillin ^a 1 g was given orally 1 h prior to surgery	Local [2% xylocaine comprising of lignocaine hydrochloride with 1:200,000 epinephrine]	TR: 50 mg 10 min prior to surgery [IV] ^a KE: 30 mg 10 min prior to surgery [IV] ^a	40 [0]
Isiordia-Espinoza, Pozos-Guillen et al. (2016)	Parallel [university]	Preoperative	TR: 23 ± n.r. [19-27] KE: 21 ± n.r. [18-23]	11 [36.6%]	1	n.r.	Local [2% lidocaine containing 1:100,000 epinephrine]	TR: placebo [PO] ^a plus tramadol 50 mg [IM] ^a 30 min prior to surgery KE: 10 mg Ketorolac [PO] ^a plus placebo [IM] ^c 30 min prior to surgery	30 [0]
(Mishra and Khan 2012)	Parallel [university]	Preoperative and postoperative	Overall 31.57 ± n.r. [18-65]	36 [49%]	n.r.	Not specified	Local [2% lignocaine]	TR: 100 mg pre and postoperative; 30 min prior to and 30 min after extraction [PO] ^a KE: 20 mg pre and postoperative; 30 min prior to and 30 min after extraction [PO] ^a	74 [n.r.]
Ong and Tan (2004)	Parallel [university]	Preoperative	TR: 26.9 ± 4.4 [n.r.] KE: 27.1 ± 4.7 [n.r.]	27 [42%]	n.r.	n.r.	Local [2% lidocaine with 1:100 000 epinephrine]	TR: 50 mg prior to surgery [IV] ^b KE: 30 mg prior to surgery [IV] ^c	64 [4]
Shah, Arun Kumar et al. (2013)	Crossover [university - hospital]	Preoperative	Overall: 20.6 ± 1.5 [n.r.]	24 [48%]	n.r.	n.r.	Local [2 % lignocaine with 1:80000 adrenaline]	TR: 50 mg 20 min prior to surgery [IM] ^a KE: 30 mg 20 min prior to surgery [IM] ^a	50 [n.r.]
Shaik, Kumar et al. (2010)	Parallel [university - hospital]	Perioperative	n.r. ± n.r. [18-60]	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	TR: 50 mg prior to and every 6 h until 24 h [PO] ^a KE: 10 mg prior to and every 6 h until 24h [PO] ^a	150 [n.r.]
Tenglikar (2014)	Parallel [university]	Perioperative	n.r. ± n.r. [18-30]	n.r.	n.r.	n.r.	Local [n.r.]	TR: 50 mg prior to surgery and dose repeated after 6 h [PO] ^a KE: 10 mg prior to surgery and dose was repeated after 6 h [PO] ^a	150 [n.r.]

ID – identification; SD – standard deviation; yrs – years; TR: Tramadol, n.r. – Not reported; KE: Ketorolac; PO: orally; IV: Intravenous; IM: intra muscular.

^a Uninformed

^b Tramal® (Pfizer, New York, United States of America)

^c Toradol® (Roche, Basel, Switzerland)

Table 3. Summary of the studies selected for this systematic review (only data from tramadol and ketorolac groups).

Study ID	Pain evaluation				Rescue medication			Adverse effects	
	Criteria	Pain Intensity mean $\pm$ SD	Assessment time	Assessment of overall global assessment?	Name	Total analgesic consumption – number of tablets/ mean $\pm$ SD	Average time of rescue medication (h)/ mean $\pm$ SD	Common adverse effects	Number of all adverse effects [#of events/total]
Chethan, Ramamuthy et al. (2015)	VAS 0-10 ^a	TR: 2.2 $\pm$ n.r KE: 4.3 $\pm$ n.r	1 h after medication, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h	No	n.r.	n.r.	n.r.	TR: n.r. KE: n.r.	TR: n.r./20 KE: n.r./20
Dayashankara Rao, Suma et al. (2010)	VAS 0-100 ^b VRS 0-3 ^c	TR: 13.2 $\pm$ 5.0 KE: 20.6 $\pm$ 7.7	24 h, 44 h and 72 h	No	n.r.	n.r.	n.r.	TR: no KE: no	TR: 0/20 KE: 0/20
Gopalraju, Lalitha et al. (2014)	VAS 0-10 ^d	TR: 54.6 $\pm$ 7.1 KE: 32.9 $\pm$ 8.18	Hourly for 12 h	0-4 ^e	Acetaminophen 500 mg ^f	TR: 10.2 $\pm$ 1.76 KE: 6.8 $\pm$ 1.67	TR: 7 $\pm$ n.r. h KE: 10 h	TR: no KE: no	TR: 0/20 KE: 0/20
Isiordia-Espinoza, Pozos-Guillen et al. (2016)	VAS 0-100 ^b	TR: 24.01 $\pm$ n.r KE: 8.16 $\pm$ n.r	Each hour for 8 h after completion of surgery, and a last evaluation was done at 24 h post-surgery	1-3 ^g	Ketorolac ^f 30 mg sublingual	TR: 3 (0-4) KE: 2 (0-3)* * Median and interquartile range	TR: 3.1 (3 - 24) h KE: 4.8 (3.4 - 9.5)* h * Median and interquartile range	TR: no KE: no	TR: 0/15 KE: 0/15
Mishra and Khan (2012)	VRS modified ^h	TR: 2.11 $\pm$ n.r KE: 2.14 $\pm$ n.r	30 min, 2 h, 4 h, 6 h	No	Ibuprofen ^f 400 mg	n.r.	Preoperative TR: 5.2 h KE: 6.8 h Postoperative TR: 6.2 h KE: 6.2 h	TR: weakness/tiredness, sleepy, dizziness/giddiness KE: sleepy, dizziness/giddiness, nausea/vomiting	TR: 8/25 KE: 6/25
Ong and Tan (2004)	VAS 0-100 ^b	TR: 20.0 $\pm$ 10.1 KE: 15.1 $\pm$ 7.7	Every hour for 12 h	0-4 ^e	Acetaminophen ^f 1000 mg	TR: 6.4 $\pm$ 3.8 KE: 4.4 $\pm$ 3.1	TR: 7.6 $\pm$ 2.7 h KE: 9.5 $\pm$ 3.0 h	TR and KE: Mild without treatment	TR: n.r./32 KE: n.r./32
Shah, Arun Kumar et al. (2013)	NRS 0-10 ⁱ	TR: 2.36 $\pm$ 0.95 KE: 2.4 $\pm$ 0.92	1 h, 3 h, 5 h, 12 h,	0-4 ^e	Diclofenac potassium 50 mg / paracetamol 500 mg / serratiopeptidase 10 mg ^j Ondansetron 4 mg ^k	TR 8.92 $\pm$ 1.91 KE: 7.36 $\pm$ 1.7	TR: 7.4 $\pm$ 1.1 h KE: 8.9 $\pm$ 0.9 h	TR: nausea KE: pain at the site of injection	TR: 4/25 KE: 1/25
Shaik, Kumar et al. (2010)	VAS 0-10 ^a	TR: 3.89 $\pm$ 0.72 KE: 4.12 $\pm$ 0.53	After extraction, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 12 h, 18 h and 24 h	No	n.r.	n.r.	n.r.	TR: Sweating, sedation, decrease in blood pressure KE: Bleeding and epigastric pain	TR: 18/75 KE: 59/75
Tenglikar (2014)	VAS 0-10 ^a	TR: 3.77 $\pm$ 0.16 KE: 4.89 $\pm$ 0.65	30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 12 h, 18 h and 24 h	No	n.r.	n.r.	n.r.	TR: sedation KE: epigastric pain, nausea	TR: 4/75 KE: 22/75

ID – identification; SD – standard deviation; TR: Tramadol, n.r. – Not reported; KE: Ketorolac; NRS: numerical rating scale; VAS: Visual Analog Scale; VRS: verbal rating scale.

^a VAS 0-10 (0 – no pain, 2 - mild pain, 4 - tolerable, 6 – distressful pain, 8 – severe pain and 10 – totally disabling pain)

^b VAS 0-100 (0 – no pain, 100 - worst pain)

^c VRS 0-3 (Slight-0 - No Discomfort; Moderate - 1 - Mild discomfort; Severe - 2 - Marked discomfort; Agonizing - 3 - Marked discomfort that lasted more than 10s)

^d VAS 0-10 (0 – no pain, 10 - worst pain)

^e Overall 0-4 (0 = poor, 1=fair, 2=good, 3=very good and 4=excellent)

^f Uninformed

^g Overall 1-3 (1 = poor, 2=fair, 3=good)

^h VRS modified: Before rescue -1-3(1-no pain, 2- some pain, but no need for rescue, 3 - pain severe enough to take rescue) and After rescue -4-7 (4- no pain, 5- some pain, but less than when rescue was, 6 - pain same as when rescue was taken, 7- pain more severe than when rescue was taken)

ⁱ NRS 0-10 (0- no pain, 1-3 mild pain, 4-6 moderate pain and 7-10 severe pain)

^j Biozobid plus (Piramal Healthcare, Mumbai, Maharashtra, India)

^k Ondem (Alkem laboratories Ltd, Mumbai, Maharashtra, India)

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Examiner blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?
Chethan et al.(2015) ³¹	?	?	?	?	+
Dayashankara Rao et al. (2010) ²⁹	-	-	+	?	+
Gopalraju et al. (2014) ²⁸	?	-	?	+	+
Isiordia-Espinoza et al. (2016) ¹²	+	?	+	+	+
Mishra & Khan 2012 ³²	+	+	+	?	+
Ong & Tan 2004 ²⁶	+	+	+	+	+
<u>Shah et al. (2013)</u> ²⁷	+	?	+	+	+
Shaik et al. (2010) ³⁰	?	?	?	?	-
<u>Tenglikar 2014</u> ²³	?	?	?	?	+

Figure 2 – Summary of the risk of bias assessment according to the Cochrane Collaboration tool. Underlined authors provided extra information by email to allow assessment of the risk of bias.

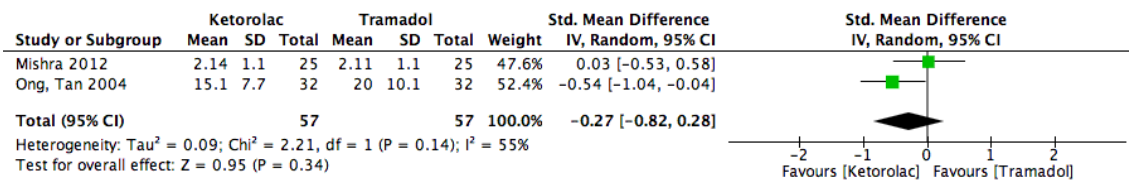


Figure 3 – Forest plot of the pain intensity of ketorolac and tramadol after impacted third molars surgery.

Table 4. Summary of findings table.

Ketorolac compared to tramadol for third molars surgery						
Patient or population: third molars surgery Setting: University care Intervention: ketorolac Comparison: tramadol						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with tramadol	Risk with ketorolac				
Pain intensity assessed with: pain scales	-	SMD 0.27 SD lower (0.82 lower to 0.28 higher)	-	114 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	
Total number of adverse effects assessed with: yes/no scale	32 per 100	24 per 100	not estimable	50 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^b	TR: weakness/tiredness, sleepy, dizziness/giddiness KE: sleepy, dizziness/giddiness, nausea/vomiting
*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).						
CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect Moderate quality: 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 quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect						

a. Large confidence interval, small sample

b. Data provided by a single study with small sample size

ARTIGO 2

TÍTULO: Analgesic efficacy of ketorolac associated with a tramadol/acetaminophen combination after impacted third molar surgery: a randomized, triple-blind clinical trial.

STATUS: Enviado para publicação.

REVISTA: International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.

Analgesic efficacy of ketorolac associated with a tramadol/acetaminophen combination after impacted third molar surgery: a randomized, triple-blind clinical trial

Luciana Dorochenko Martins¹, Márcia Rezende², Alessandro D. Loguercio³, Marcelo Carlos Bortoluzzi³, Alessandra Reis³.

1 DDS, MS, PhD student. Department of Dentistry, State University of Ponta Grossa, Paraná, Brazil.

2 DDS, MS, PhD, Post-doctoral student. Department of Dentistry, State University of Ponta Grossa, Paraná, Brazil. Scholl Paulo Picanço, Fortaleza, Ceará, Brazil.

3 DDS, MS, PhD, Professors. Department of Dentistry, State University of Ponta Grossa, Paraná, Brazil.

ABSTRACT

This study compared the efficacy of ketorolac alone versus its combination with tramadol 37.5 mg/acetaminophen 325 mg for pain control after mandibular third molar surgery. 52 patients with two impacted third molars, in similar positions, were selected and randomly assigned to the K+T+A group (Ketorolac 10 mg plus one capsule of Tramadol /acetaminophen) or the K group (Ketorolac 10 mg plus 1 placebo capsule). Drugs were given 1 h before the surgery and every 6 h for 48 hours. Differences in the need of rescue medication, overall assessment, adverse effects and postoperative pain were assessed with a 100-mm visual analogue scale during 48 h. Higher pain intensity was observed in the first hours after surgery ($p < 0.05$). Lower pain intensity was observed for K+T+A group ($p = 0.005$) in the 9-hour period. The need of analgesics was higher in K group, however, the need of antiemetic was greater in K+T+A group. The total number of adverse effects was higher in K+T+A group. In conclusion, pain control was similar in both treatment groups. Although the K+T+A group showed lower pain at 9 h, the difference is small, not clinically relevant and this group had a higher number of adverse effects.

Key words: ketorolac; molar, third; surgery, oral; tramadol; acetaminophen.

INTRODUCTION

Third molar surgery is often accompanied by postoperative complications such as pain, buccal swelling and trismus^{1,2}. Among these, pain is one of the most common and significant postoperative complications³, and they mainly arise from inflammatory response⁴.

Several biochemical mediators are involved in the pain process, particularly histamine, bradykinin and prostaglandins^{5,6}. The intensity of postoperative pain ranges from moderate to severe during the first 24 h after surgery, with the pain peak being within the first 12 h when a medium-acting local anesthetic is used^{1,5,7}.

Approximately 80% of patients who undergo surgical procedures experience acute postoperative pain⁸, and 75% have moderate, severe or extreme pain in the general surgical setting⁹. Inadequate management of pain can have profound implications that result in clinical and psychological changes affecting the quality of life, function and recovery. It also increases the risk of postsurgical complications and persistent postsurgical pain^{10,11}.

Numerous studies have investigated alternatives for the management of pain and discomfort generated by third molar surgery¹²⁻¹⁴. Several analgesics have been used for this purpose, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs and some opioids^{5,6,15,16}.

Among the nonsteroidal anti-inflammatory drugs investigated, ketorolac is one of the pharmacological options available. This drug inhibits the cyclo-oxygenase (COX1 and COX2) pathway and, hence, prostaglandin synthesis¹⁷. Additional mechanisms of action have been proposed, including the modulating effect on opioid receptors and the stimulation of nitric oxide release^{18,19}. Ketorolac is reported to have a potent analgesic effect similar to opioids²⁰⁻²² as well as a moderate anti-inflammatory activity²³, which seems adequate for the treatment of moderate-to-severe acute pain²⁴. Due to these characteristics, this drug has been investigated for pain control after third molar surgeries.

Despite these promising findings, rescue medication for pain relief was still necessary, even with the administration of ketorolac, which suggests that preoperative administration is not enough to eliminate postoperative pain²⁵⁻²⁷.

Combining analgesics may provide greater analgesia than the individual agents through the synergistic action of the individual drugs²⁸, and allowing the use of lower doses for each medication may improve the patients' tolerability^{25,28-30}.

Perhaps combining a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) such as ketorolac with opioid analgesics such as tramadol, which can be associated with acetaminophen, may lead to lower postoperative pain. Clinical studies have reported that the combination of tramadol/acetaminophen 37.5 mg/325 mg was effective and well tolerated in patients with

dental pain³¹⁻³³.

Third molar surgery pain is an excellent clinical model for acute pain⁷. Pain of this type is predictable, generally acute and of moderate-to-severe intensity. To the extent of the author's knowledge, no randomized clinical trial has compared the effectiveness of ketorolac alone versus its combination with tramadol/acetaminophen administered orally to control pain intensity after third molar surgery, which was the aim of the present investigation.

METHODS

Ethics approval and protocol registration

The clinical investigation was approved (protocol number 1.449.613) by the scientific review committee and by the committee for the protection of human participants of the local university. The study protocol was registered in the Brazilian Clinical Trials registry under the identification number RBR-3phy2q. We prepared this article using the protocol established by the Consolidated Standards of Reporting Trials statement [CONSORT]³⁴.

Trial design, setting and locations of data collection

This was a randomized controlled clinical trial with a cross-over design and, therefore, an equal allocation rate, which was performed from March 8th, 2016, to December 14th, 2016, in the city of Ponta Grossa (Paraná, Brazil). This study was carried out in the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Dental Specialty Center of the State University of Ponta Grossa, Brazil, using the dental clinics of the same university.

Recruitment

The participants of the present clinical trial were those in need of third molar surgery and those who searched for dental care and were referred to surgery at the Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery at the same university. Before surgery, all volunteer participants received information about the procedure and the possible risks of oral surgery and experimental treatments, and they signed an informed consent form.

Eligibility criteria

Participants included in the clinical trial were composed of volunteers of both genders, aged between 18 and 35 years, who required elective surgical removal of impacted mandibular third molars.

The participants were required to have two impacted mandibular third molars with a

similar inclusion pattern, preferably position “B” and class “II” relationship, which was based on the Pell and Gregory classification^{35,36}. The teeth were required to have vertical or mesioangular inclusion, according to Winter³⁶, with an extraction degree of difficulty from mild to moderate³⁷ and at least 1/3 of the root formed, according to the radiographic evaluation³⁸. Eligible participants were required to be in good health, free of systemic disease and classified as ASA I (American Society of Anesthesiologist)^{39,40}.

Pregnant and lactating women were not included in the present clinical trial. Participants hypersensitive to ketorolac, tramadol and acetaminophen and/or users of antihypertensive drugs were excluded. Other exclusion criteria included participants with asthma, diabetes, gastrointestinal disorders (ulcer and bleeding), myasthenia gravis or glaucoma and immunosuppression. Narcotic-addicted participants, those presenting neurological and/or behavioral alterations or those under continuous use of anti-inflammatory or analgesic drugs were also excluded.

Sample size calculation

The primary outcome of this study was postoperative pain intensity. Calculation of the minimum sample size was performed through the website www.sealedenvelope.com. To determine if oral ketorolac is as effective as its association with tramadol/acetaminophen (considering an equivalence limit of 20 units of the 0-100 visual analog scale (VAS); 90% power and alpha of 5%), this cross-over, equivalence clinical trial required a minimum sample size of 46 participants, with a total of 92 lower impacted third molars. We based our calculation on the largest standard deviation observed in previous studies as 29 units in a 0 to 100 VAS scale^{15,41-44}.

The sample size calculation was performed without accounting for the potential correlation between the paired treatment outcomes. This approach resulted in a larger sample size than if the correlation coefficient between treatment outcomes was not zero. We performed this approach, as the published within-person trials do not report this correlation coefficient; thus, we opted for a more conservative alternative.

Random sequence generation and allocation concealment

The randomization of the groups was performed through the generation of a list with the sequence group on the site <http://www.sealedenvelope.com>. The generated list determined the group of the first surgery. The random order of the surgeries was kept in opaque and sealed envelopes, which were numbered sequentially.

Immediately before the start of the surgical procedure, the side of the first surgery was determined by a coin toss. The envelope was then opened to reveal the group assignment. The randomization code was allocated inside the operating room just before the surgery of the first molar. The second molar received alternate treatment 1 month later.

Study intervention and blinding

This study was composed of two different groups to receive pharmacological protocols for postoperative pain control:

- **Group K+T+A** – Participants were instructed to take 1 tablet of Ketorolac 10 mg (Toragesic®, EMS Farmacêutica, Hortolândia, São Paulo, Brazil) plus 1 capsule of Tramadol 37.5 mg/acetaminophen 325 mg under oral route 1 h before surgery. The same medicines were taken every 6 h for 2 days.
- **Group K** – Participants were instructed to take 1 tablet of Ketorolac 10 mg (Toragesic®) plus 1 placebo capsule (Amanda Pharmaceutical Manipulations®), under oral route 1 h before surgery. This procedure was also repeated every 6 h for 2 days.

The placebo and tramadol/acetaminophen capsules were handled by Amanda Pharmaceutical Manipulations® (Ponta Grossa, Paraná, Brazil), and both capsules were white. The placebo capsule contained fumed silica [2%], sodium lauryl sulfate [1%], lactose [75%], sodium starch glycollate [8%] and microcrystalline cellulose [14%]. The tramadol/acetaminophen capsules contained 37.5 mg tramadol hydrochloride, 325 mg acetaminophen and excipients [fumed silica, sodium lauryl sulfate, lactose, sodium starch glycollate and microcrystalline cellulose].

To maintain operator, evaluator and patient blinding, all medicines were placed in identical capsules and codified by an independent investigator not involved in the surgical and evaluation steps of any group. The surgeon and participant were not aware, at any time, of which drug was administered to the chosen side. Antibiotic prophylaxis with pre-administration of amoxicillin (1 g) or clindamycin 600 mg (in those participants allergic to amoxicillin) was given orally 1 h prior to surgery. After the 1-month wash-out period, surgery of the homologous third molar was performed with the analgesia protocol in a cross-over study design.

Each participant underwent the same surgical technique in the right and left sides. Only a single and expert surgeon with more than 30 years of experience in third molar extraction performed all surgeries with the help of another experienced surgeon. The participants were submitted to intraoral antisepsis using an oral rinse containing 0.12% chlorhexidine digluconate

for 1 min. Extra-oral antiseptis was performed with sterile gauze soaked in a solution containing 2% chlorhexidine digluconate.

Anesthesia was performed through the regional block of the inferior alveolar, lingual and buccal nerve using the same anesthesia (mepivacaine 2% with epinephrine 1: 100.000 - Mepiadre - Nova DFL®, Rio de Janeiro, RJ, Brazil). A three-sided mucoperiosteal flap was reflected, buccal bone guttering was performed under a copious irrigation with a sterile saline solution and dental sectioning was done when indicated using surgical burs of suitable size. The osteotomy and/or dental sectioning was performed in all cases to ensure that the participant underwent the same surgery protocol on both sides. The tooth was delivered from the socket with use of elevators, and the sharp bone was smoothed and the socket was irrigated with isotonic saline; then the flap was repositioned and sutured with a 4–0 silk (Ethicon®, Johnson & Johnson - Brazil), which was removed after 7 days. After surgery, the participants received routine postoperative instructions. An interval of 1 month between the first and the second surgery was given in order to: 1) ensure that the initial healing process of the operated side did not interfere with the other side; 2) avoid any carry-across effect within the medicines and 3) ensure that the baseline features of the patient and body site were not likely to occur within this short time lag.

The participants received two types of rescue medication to be used if needed: 1) 10 tablets of acetaminophen 500 mg (Generic, Tetuo ® - Anápolis, GO, Brazil), with instructions to take 1 tablet of the drug in case of pain every 6 h; and 2) 10 tablets of ondansetron 4 mg (Vonau flash, Biolab®, Taboão da Serra, SP, Brazil), with instructions to take 1 tablet of the drug in case of nausea. The participants were also asked to take notes (day and time) whenever consuming these drugs in an appropriate questionnaire form given by the surgeon after each surgery.

Outcomes

Pain intensity

Participants were instructed to record their postoperative pain intensity (immediately, 3, 6, 9, 12, 24 and 48 h after surgery) on a VAS 0 to 100 scale, where 0 = no pain and 100 = unbearable pain. The participant should mark with a vertical line across the horizontal line of the scale the pain. Then, the distance in millimeters from the zero end was measured with the aid of a millimeter ruler. To improve the volunteers' adherence to completing the form, text messages were sent by mobile phone in the respective periods in which they should fill out the form.

Total number of rescue medication consumption

Participants were also instructed to record the total amount of analgesics (acetaminophen 500 mg tablets) or antiemetic (ondansetron 4 mg) consumed during the evaluation period (48 h) in their form. The participants received the amount of medicines (acetaminophen and antiemetic) required for 48 h, and they were instructed on how to take them if needed.

Global assessment

Participants were asked to provide an overall evaluation of the efficacy of the surgery regarding pain on a five-point categorical scale at the end of the trial. The categories of scale were 1 = poor, 2 = fair, 3 = good, 4 = very good and 5 = excellent, in which excellent means minimum pain and poor means severe pain^{12,15,16,42,45}.

Assessment of adverse effects

Participants were asked to include in their diary the occurrence of some common side effects such as dizziness, nausea, vomiting, stomachaches or other gastrointestinal discomforts, migraines or effects. These occurrences were explicitly described in the patient's form received by the participant, who had to include a mark for each of these side effects. The participants were also instructed to note any rarer occurrences such as prolonged bleeding after surgery, renal problems and/or other gastrointestinal disorders^{15,24,46}.

Statistical analysis

All statistical analysis was performed with the Sigma Plot Software (12.0 version, Systat Software, San Jose, CA, USA). We used the intention-to-treat protocol for data analysis. In the case of missing data from one surgery, the measures observed in the first surgery were imputed for the second. The descriptive statistics about participants and third molar characteristics were calculated.

The comparison of some surgery aspects between both groups (need of osteotomy, dental sectioning, technical difficulty and presence of trans - and postoperative complications) was performed with the McNemar's test. This same test was used to compare the need for rescue medication (acetaminophen and ondansetron) and the total number of adverse effects.

The pain intensity at each assessment point, the number of pills of each rescue medication and the global assessment for both groups were compared with the Wilcoxon Signed-Rank test. Within each group, the pain intensity at the different assessment periods was

compared with the Friedman test and Student Neuman's test. All analyses were two-sided, and the level of significance was set at 0.05.

RESULTS

Three out of the 52 patients did not perform the second surgery due to postoperative complications and adverse effect in the first surgery. The patients were immediately treated and the complications were controlled, but they did not want to do the second surgery. The two complications were related to the surgical procedure: paresthesia (Group K) and infection (Group K+T+A). Another patient, (Group K+T+A) had an adverse effect occurred due to gastrointestinal symptoms (the patient had nausea and vomiting, she went to a hospital and, during treatment, she had an extrapyramidal reaction due to metoclopramide). All patients recovered well from these complications.

Baseline and surgery characteristics

A total of 52 patients were selected according to the eligibility criteria (Figure 1). The baseline characteristics of the participants and extracted third molars are shown in Table 1. We can observe that groups were comparable at baseline features. Similarly, we can observe that some surgery features are balanced between groups (Table 2).

Pain intensity

The medians and interquartile ranges of the pain intensity are depicted in Table 3. Significant differences were observed among the different time assessments ($p < 0.05$). The level of pain increased after surgery, reaching a peak after 3 h for both groups. In the following hours, pain intensity started to decrease, but few patients reported pain 48 h after the surgery (Table 3). The comparison of both groups in each time assessment only showed significant differences in the 9-h period, with a lower level of pain intensity for group K+T+A than group K.

The data in Table 4 show the mean and standard deviations of the pain intensity, along with the mean difference and the 95% confidence interval. The mean difference of pain intensity in the different assessment periods varied from approximately 4 to 7 units in a 0 to 100 VAS scale (Table 4).

Rescue medication

The need for analgesics in Group K was significantly greater than that for Group

K+T+A ($p < 0.001$). However, the need for antiemetics in Group K+T+A was greater than for Group K ($p < 0.0001$). No differences in the median number of pills for both rescue medicines (analgesics and antiemetics) were observed between groups ($p > 0.06$) (Table 5).

Overall assessment

The patient's overall assessment of the surgery in relation to pain is shown in Table 5. No significant differences between groups were observed, and most of the patients reported that the overall assessment was very good and excellent (Table 5).

Adverse effects

Extrapyramidal reaction (Group K+T+A) which occurred due metoclopramide, not due to study drug, were observed in one case, as mentioned earlier. No patient had serious adverse events in any of the study groups. However, the total number of adverse effects was higher in Group K+T+A (Table 5). The most common types of adverse effects are seen in Table 6. From all the adverse effects described, dizziness ($p = 0.002$), nausea ($p = 0.0001$) and vomiting ($p = 0.0009$) were statistically more common in Group K+T+A than in Group K (Table 6).

DISCUSSION

The choice of evaluating ketorolac for pain control is due to its pharmacological properties. As reported in the introduction, its oral use produces an analgesia level that is the same or better than aspirin, acetaminophen and several anti-inflammatory drugs under similar experimental conditions for pain control after impacted third molar surgery^{24,46,47}.

Differently than other studies that administered only one dose of the medication before^{42,44,48,49} or after^{26,50} surgery, a perioperative protocol was used in the present investigation. A single-dose regimen may provide the fall of drug levels in the blood plasma, while a multiple-dosage regimen may achieve relatively constant plasma concentrations of the drug within the limits of its therapeutic window⁵¹ for covering the duration of noxious stimulus and for leading to efficacy and no toxicity. Considering that the duration of analgesia of tramadol/acetaminophen and ketorolac was reported to be 5 h³¹ and 6 h¹², respectively, the patients were instructed to take the medications every 6 h for 2 days.

The strategy of pre-surgical analgesic administration, as performed in this study (1 h before surgery), was used in theory to establish effective blood levels for maximum analgesic effect at the time pain is most severe. The analgesic effect of tramadol/acetaminophen starts

around 17 min and reaches a peak in approximately 2 to 3 h⁵², while ketorolac's effect begins 30 to 60 min after administration, reaching its peak in approximately 1 h⁴⁷. The half-lives of racemic tramadol [(+/-)-tramadol] and its metabolite (+)-O-desmethyl-tramadol (M1) are approximately 5-6 and 7 h, respectively, increasing to 7-9 h upon multiple dosing^{53,54}. The half-life of acetaminophen is about 2-4 h⁵², while the racemic ketorolac's half-life ranges from 5-6 h^{46,47}. In this way, keep the medication was at the plasma during the initial phase of the postoperative period in both groups.

Postoperative pain intensity after third molar surgery is moderate to severe, usually starts within the first 3 h and reaches peaks after approximately 6 to 8 h. The highest pain levels are recorded within the first 12 h^{5,42,55-57}. From this period on, pain intensity starts to reduce, reaching very low levels after 48 h. It is reported that this peak of pain, during the early postoperative period, coincides with the increased production of biochemical mediators of pain at the surgical site^{5,58}.

The worst scenario of pain was detected at the 3-h period in the present investigation, with an average pain intensity of 15 units in the VAS scale in group K. The higher intensity at 3 h compared to the other time assessments may be due to the fact that we only used a medium-duration anesthetic with a 2.5-h duration of analgesia^{59,60}. Therefore, this period of maximum pain intensity coincides with the conclusion of the period of painlessness as normal sensations return and when there is an increased release of pain mediators^{5,61}.

In the treatment of pain, using a combination of analgesics with different mechanisms of action offers several advantages over using only one drug. The purpose of combination is to achieve a synergistic potentiation⁶², yielding a sufficient analgesic effect with lower doses and therefore reducing the intensity and incidence of side effects⁶³. In this study, at the 9-h period, a significant difference was found between the groups, with lower pain intensity for the group that associated ketorolac with analgesics. The synergism that occurs with both drugs that act on different mechanisms of pain perception may adequately explain this pain reduction.

The major mechanism by which ketorolac exerts its pharmacological effects is predominantly through the peripheral inhibition of prostaglandin synthesis through cyclooxygenase-1 and -2 inhibition⁶⁴. Ketorolac is most active in the periphery and only shows mild central nervous system effects at doses far greater than those required for analgesic and anti-inflammatory activity⁶⁵. Tramadol hydrochloride, which has a weak opioid activity, produces analgesia through an opioid effect that binds (μ)-opioid receptors and modifies the transmission of pain signals through the inhibition of serotonin and norepinephrine reuptake within pain pathways of the central nervous system³³. Acetaminophen, on the other hand,

produces analgesia by elevating the pain threshold through inhibition of N-methyl D-aspartate or substance P-mediated nitric oxide synthesis and/or inhibition of prostaglandin E2 release in the central nervous system³³.

The mechanisms responsible for the synergism in the analgesic activity of acetaminophen/NSAIDs combinations are not clear. But it seems involves several mechanisms that are probably implicated in the antinociceptive activities, many of them at central levels producing a supra-additive or synergic analgesic effect⁶⁶. In animal models of neuropathic and inflammatory pain, there is some evidence for synergistic potentiation between opioids and NSAIDs⁶⁷⁻⁷⁴.

Although lower pain at 9 h was observed for group K+T+A, this synergism should be viewed with caution because, from a clinical perspective, this difference was of a small magnitude and its benefits did not overcome the greater number of side effects in the combination drug group.

Adverse effects of oral ketorolac were mild in intensity and well tolerated, as reported by other authors^{15,42,75}. Stomach aches or other gastrointestinal discomforts, somnolence and migraines were observed in the ketorolac group, as previously reported⁷⁵⁻⁷⁸. The most common adverse effects of tramadol/acetaminophen in lower dosages (like the one used in the present investigation) were nausea, dizziness, vomiting, stomach aches or other gastrointestinal discomforts, loss of appetite and somnolence^{31,32,79}. There were no serious adverse events reported for any of the study groups.

An antiemetic drug (Ondansetron 4 mg) was also used as a rescue medication for the control of nausea in patients. In group K+T+A, 30.8% of the patients took the antiemetic, in contrast with only 1.9% from group K. The higher percentage in the association group may be justified by the fact that tramadol induces nausea and vomiting by stimulation of the chemoreceptor trigger zone (CTZ) richly endowed with serotonin receptors. Serotonin stimulates the vomiting center and transmits signals through the stomach, small intestine, diaphragm and abdominal musculature, thus increasing the intragastric pressure that provokes nausea and vomiting^{80,81}.

The need of rescue medication for analgesia (acetaminophen) in the ketorolac group (19%) was significantly greater than that observed in the association group (9.6%). The associated group required less rescue medication, probably because of more analgesic potency from the basic medication. However, despite this difference between the two study groups, in average, a lower need of analgesic rescue medication was required. Various factors such as the preemptive dose, the multiple-dose regimens, the same expert surgeon and surgical technique

for all procedures, the same surgical difficulty in terms of the magnitude of surgical trauma on both sides of the mandible and the similar amount of anesthetic volume used in anesthesia techniques might in part explain the low amount of analgesics used postoperatively, compared to single dose regimes^{15,16,25,42}.

The groups presented similar results regarding the overall assessment, which can be explained by the overall low intensity of pain in both groups. In the worst pain situation, where the pain peak occurs, pain intensity ranged from approximately 4-10% of the maximum pain expected of the VAS scale used.

We cannot rule out the fact that the use of rescue medication adds an additional variable to the research design and may lead to overestimation of the beneficial effect of the group that took more rescue medication. However, with the growing rigor of research ethics committees, it is not currently possible to carry out any research that may submit the participants to painful or other types of suffering that could be avoided. This also explains why previous clinical trials on this issue also employed rescue medication^{41,82-86}. Thus, rescue medication is imperative in studies that test analgesic control. This was compensated for by comparing the amount of rescue medication used in each group.

CONCLUSIONS

Both ketorolac and the combination of ketorolac plus tramadol/acetaminophen showed good control of pain after extraction of the third inferior molars. Although the VAS score in the association group was statistically lower at 9 h, the pain difference is small, not clinically relevant and caused more side effects.

Funding

No funding to declare.

Competing interests

None declared.

Ethical approval

This research was conducted with the approval of the ethics committee of the State University of Ponta Grossa, Paraná, Brazil (protocol number 1.449.613).

REFERENCES

1. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Brit J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 23(6):410-8.
2. Haraji A, Rakhshan V. Chlorhexidine gel and less difficult surgeries might reduce post-operative pain, controlling for dry socket, infection and analgesic consumption: a split-mouth

- controlled randomised clinical trial. *J Oral Rehabil.* 2015; 42(3):209-19.
3. Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA. Extraction of impacted third molars. A longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral surg Oral med Oral Pathol.* 1994; 77(4):341-3.
 4. Osunde OD, Adebola RA, Omeje UK. Management of inflammatory complications in third molar surgery: a review of the literature. *Afr. Health Sci.* 2011; 11(3):530-7.
 5. Seymour RA, Walton JG. Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg.* 1984; 13(6):457-85.
 6. Lopez Carriches C, Martinez Gonzalez JM, Donado Rodriguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* 2006; 01;11(5): E440-5.
 7. Ong CK, Seymour RA. Pathogenesis of postoperative oral surgical pain. *Anesth Prog.* 2003; 50(1):5-17.
 8. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003; 97(2):534-40.
 9. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(1):149-60.
 10. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016; 17(2):131-57.
 11. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006; 367(9522):1618-25.
 12. Ong KS, Seymour RA, Chen FG, Ho VC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33(8):771-6.
 13. Vegas-Bustamante E, Mico-Llorens J, Gargallo-Albiol J, Satorres-Nieto M, Berini-Ayres L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone injected into the masseter muscle following the surgical extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 37(3):260-3.
 14. Daniels SE, Desjardins PJ, Talwalker S, Recker DP, Verburg KM. The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetaminophen after oral surgery. *J Am Dent Assoc.* 2002; 133(5):611-21.
 15. Shah AV, Arun Kumar KV, Rai KK, Rajesh Kumar BP. Comparative evaluation of preemptive analgesic efficacy of intramuscular ketorolac versus tramadol following third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2013; 12(2):197-202.
 16. Gutta R, Koehn CR, James LE. Does ketorolac have a preemptive analgesic effect? A randomized, double-blind, control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71(12):2029-34.
 17. Rooks WH, 2nd, Tomolonis AJ, Maloney PJ, Wallach MB, Schuler ME. The analgesic and anti-inflammatory profile of (+/-)-5-benzoyl-1, 2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2a]pyrrole-1-carboxylic acid (RS-37619). *Agents Actions.* 1982; 12(5-6):684-90.
 18. Perez-Urizar J, Granados-Soto V, Castaneda-Hernandez G, Hong E, Gonzalez C, Martinez JL, et al. Analgesic efficacy and bioavailability of ketorolac in postoperative pain: a probability analysis. *Arch Med Res.* 2000; 31(2):191-6.
 19. Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, Jolly S, Kodumudi V, Maria M, et al. Ketorolac tromethamine - routes and clinical implications. *Pain Pract.* 2015; 15(2):175-93.
 20. Forbes JA, Butterworth GA, Burchfield WH, Beaver WT. Evaluation of ketorolac, aspirin,

- and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy*. 1990; 10(6 (Pt 2)):77S-93S.
21. Forbes JA, Kehm CJ, Grodin CD, Beaver WT. Evaluation of ketorolac, ibuprofen, acetaminophen, and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy*. 1990; 10(6 (Pt 2)):94S-105S.
 22. Larkin GL, Peacock WF, Pearl SM, Blair GA, D'Amico F. Efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the ED treatment of acute renal colic. *Am J Emerg Med*. 1999; 17(1):6-10.
 23. McAleer SD, Majid O, Venables E, Polack T, Sheikh MS. Pharmacokinetics and safety of ketorolac following single intranasal and intramuscular administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47(1):13-8.
 24. Flores-Murrieta FJ, Granados-Soto V. Pharmacologic Properties of Ketorolac Tromethamine: A Potent Analgesic Drug. *CNS Drug Reviews*. 1996; 2(1):75-90.
 25. Mehlich DR, Desjardins PJ, Daniels S, Hubbard RC. Single doses of parecoxib sodium intravenously are as effective as ketorolac in reducing pain after oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(9):1030-7.
 26. Trindade PA, Giglio FP, Colombini-Ishikiriama BL, Calvo AM, Modena KC, Ribeiro DA, et al. Sublingual ketorolac and sublingual piroxicam are equally effective for postoperative pain, trismus, and swelling management in lower third molar removal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012; 114(1):27-34.
 27. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard RC. A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. *Clin Ther*. 2001; 23(7):1018-31.
 28. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26(4):257-64.
 29. Beaver WT. Aspirin and acetaminophen as constituents of analgesic combinations. *Arch Intern Med*. 1981; 23; 141(3 Spec No):293-300.
 30. Phero JC, Becker D. Rational use of analgesic combinations. *Dent Clin North Am*. 2002; 46(4):691-705.
 31. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001; 48(3):79-81.
 32. Fricke JR, Jr., Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther*. 2002; 24(6):953-68.
 33. Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther*. 2004; 26(7):1037-45.
 34. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2011; 9(8):672-7.
 35. Pell GJ GG. Impacted mandibular third molars: Classification and modified techniques for removal. *Dent Digest*. 1933;39:330-8.
 36. Hupp JRE, Edward T, Myron R. *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea*. Elsevier, editor. Rio de Janeiro. 2015. 704 p.
 37. Almendros-Marques N, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Evaluation of intraexaminer and interexaminer agreement on classifying lower third molars according to the systems of Pell and Gregory and of Winter. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66(5):893-9.
 38. Juodzbaly G, Daugela P. Mandibular third molar impaction: review of literature and a

- proposal of a classification. *J Oral Maxillofac Res.* 2013; 01;4(2):e1.
39. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JY. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg.* 2015; 18:184-90.
 40. Sidi A, Lobato EB, Cohen JA. The American Society of Anesthesiologists' Physical Status: category V revisited. *J Clin Anesth.* 2000; 12(4):328-34.
 41. Christensen K, Daniels S, Bandy D, Ernst CC, Hamilton DA, Mermelstein FH, et al. A double-blind placebo-controlled comparison of a novel formulation of intravenous diclofenac and ketorolac for postoperative third molar extraction pain. *Anesth Prog.* 2011; 58(2):73-81.
 42. Ong KS, Tan JM. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33(3):274-8.
 43. Wright G, Smith A. Intra-muscular ketorolac administered as a supplemental analgesic for removal of impacted third molar teeth: a prospective study. *Aust Dent J.* 2002; 47(1):41-4.
 44. Claseman TS, Foley WL, Davis RD, Morrison JW, Palmore CA, Murchison DF. A clinical evaluation of the analgesic efficacy of preoperative administration of ketorolac and dexamethasone following surgical removal of third molars. *Anesth Prog.* 1998; 45(3):110-6.
 45. Grant GM, Mehlich DR. Intranasal ketorolac for pain secondary to third molar impaction surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(5):1025-31.
 46. Redden RJ. Ketorolac tromethamine: an oral/injectable nonsteroidal anti-inflammatory for postoperative pain control. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50(12):1310-3.
 47. Catapano MS. The analgesic efficacy of ketorolac for acute pain. *J Emerg Med.* 1996; 14(1):67-75.
 48. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Perez-Urizar J. Comparison of the analgesic efficacy of oral ketorolac versus intramuscular tramadol after third molar surgery: A parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016; 01;21(5): e637-43.
 49. Bauer HC, Duarte FL, Horliana AC, Tortamano IP, Perez FE, Simone JL, et al. 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.* 2013; 17(3):165-71.
 50. Garibaldi JA, Elder MF. Evaluation of ketorolac (Toradol) with varying amounts of codeine for postoperative extraction pain control. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31(3):276-80.
 51. Leon Shargel SW-P, Andrew B.C. Yu. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.* Edition t, editor: McGraw-Hill Companies; 2007.
 52. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig.* 2010;30(10):711-38.
 53. Im YJ, Jeon JY, Kim EY, Kim Y, Oh DJ, Yoo JS, et al. An assessment of the pharmacokinetics of a sustained-release formulation of a tramadol/acetaminophen combination in healthy subjects. *Clin Ther.* 2015; 01;37(2):376-89.
 54. ULTRACET (tramadol hydrochloride/ acetaminophen tablets) (R) [package insert] ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL INC. R, New Jersey; 2001. Raritan, New Jersey 08869 [cited 2017 15/05/2017]. Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/21123lbl.pdf.
 55. Ong CK, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry. *Periodontol* 2000. 2008; 46:143-64.
 56. Mehlich DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc.* 2002; 133(7):861-71.
 57. Bortoluzzi MC, Guollo A, Capella DL. Pain levels after third molar surgical removal: an evaluation of predictive variables. *J Contemp Dent Pract.* 2011; 01;12(4):239-44.
 58. Paiva-Oliveira JG, Bastos PR, Cury Pontes ER, da Silva JC, Delgado JA, Oshiro-Filho NT.

- Comparison of the anti-inflammatory effect of dexamethasone and ketorolac in the extractions of third molars. *Oral Maxillofac Surg.* 2016; 20(2):123-33.
59. Colombini BL, Modena KC, Calvo AM, Sakai VT, Giglio FP, Dionisio TJ, et al. Articaine and mepivacaine efficacy in postoperative analgesia for lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102(2):169-74.
 60. Budenz AW. Local anesthetics in dentistry: then and now. *J Calif Dent Assoc.* 2003; 31(5):388-96.
 61. Tuzuner Oncul AM, Yazicioglu D, Alanoglu Z, Demiralp S, Ozturk A, Ucok C. Postoperative analgesia in impacted third molar surgery: the role of preoperative diclofenac sodium, paracetamol and lornoxicam. *Med Princ Pract.* 2011; 20(5):470-6.
 62. Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 298(3):865-72.
 63. Ortiz MI, Molina MA, Arai YC, Romano CL. Analgesic drugs combinations in the treatment of different types of pain. *Pain Res Treat.* 2012; 2012:612519.
 64. Galan-Herrera JF, Poo JL, Maya-Barrios JA, de Lago A, Oliva I, Gonzalez-de la Parra M, et al. Bioavailability of two sublingual formulations of ketorolac tromethamine 30 mg: a randomized, open-label, single-dose, two-period crossover comparison in healthy Mexican adult volunteers. *Clin Ther.* 2008; 30(9):1667-74.
 65. Rooks WH, 2nd. The pharmacologic activity of ketorolac tromethamine. *Pharmacotherapy.* 1990; 10(6 (Pt 2)):30S-2S.
 66. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain.* 2006; 121(1-2):22-8.
 67. Deciga-Campos M, Lopez UG, Reval MI, Lopez-Munoz FJ. Enhancement of antinociception by co-administration of an opioid drug (morphine) and a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) in rats. *Eur J Pharmacol.* 2003; 24; 460(2-3):99-107.
 68. Fletcher D, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology.* 1997; 87(2):317-26.
 69. Kroin JS, Buvanendran A, McCarthy RJ, Hemmati H, Tuman KJ. Cyclooxygenase-2 inhibition potentiates morphine antinociception at the spinal level in a postoperative pain model. *Reg Anesth Pain Med.* 2002; 27(5):451-5.
 70. Lashbrook JM, Ossipov MH, Hunter JC, Raffa RB, Tallarida RJ, Porreca F. Synergistic antiallodynic effects of spinal morphine with ketorolac and selective COX1- and COX2-inhibitors in nerve-injured rats. *Pain.* 1999; 82(1):65-72.
 71. Malmberg AB, Yaksh TL. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology.* 1993; 79(2):270-81.
 72. Maves TJ, Pechman PS, Meller ST, Gebhart GF. Ketorolac potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat. *Anesthesiology.* 1994; 80(5):1094-101.
 73. Lopez-Munoz FJ, Diaz-Reval MI, Terron JA, Deciga-Campos M. Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat. *Eur J Pharmacol.* 2004; 26; 484(2-3):157-65.
 74. Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I, Pasternak DA, Pasternak GW. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res.* 2005; 08; 1040(1-2):151-6.
 75. Mishra H, Khan FA. A double-blind, placebo-controlled randomized comparison of pre and postoperative administration of ketorolac and tramadol for dental extraction pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012; 28(2):221-5.
 76. Shaik M, Kumar J, Mobina S, Satyanarayana N, Sunitha P. Comparative study of tramadol

- and ketorolac in the pain management of third molar tooth extraction. *NepJol*. 2010; 6(1):35-43.
77. Olmedo MV, Galvez R, Vallecillo M. Double-blind parallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. *Pain*. 2001; 1; 90(1-2):135-41.
 78. Tenglikar P. Analgesic efficacy of tramadol and ketrolac following third molar surgery. *Int J Dent Clinics*. 2014; 6(4):8-10.
 79. Fricke JR, Jr., Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain*. 2004; 109(3):250-7.
 80. Petrone D, Kamin M, Olson W. Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind randomized trial. *J Clin Pharm Ther*. 1999; 24(2):115-23.
 81. Montoro M, Lera I. Náuseas Y vómitos. In: Montoro M, Pagán J, editors. *Gastroenterología y Hepatología Problemas comunes en la práctica clínica*. 2 ed. Madrid. Jarpyo Editores, S.A.; 2012. p. 17-36.
 82. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillen AJ, Martinez-Rider R, Herrera-Abarca JE, Perez-Urizar J. Preemptive analgesic effectiveness of oral ketorolac plus local tramadol after impacted mandibular third molar surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(6): e776-80.
 83. de Sousa Santos JA, da Silva LC, de Santana Santos T, Menezes Junior LR, de Assuncao Oliveira AC, Brandao JR. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012; 40(8):694-700.
 84. da Costa Araujo FA, de Santana Santos T, de Moraes HH, Laureano Filho JR, de Oliveira ESED, Vasconcellos RJ. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012; 40(8):e346-9.
 85. Trindade PA, Giglio FP, Colombini-Ishikiriama BL, Calvo AM, Modena KC, Ribeiro DA, et al. Comparison of oral versus sublingual piroxicam during postoperative pain management after lower third molar extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 40(3):292-7.
 86. Joshi A, Parara E, Macfarlane TV. A double-blind randomised controlled clinical trial of the effect of preoperative ibuprofen, diclofenac, paracetamol with codeine and placebo tablets for relief of postoperative pain after removal of impacted third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 42(4):299-306.

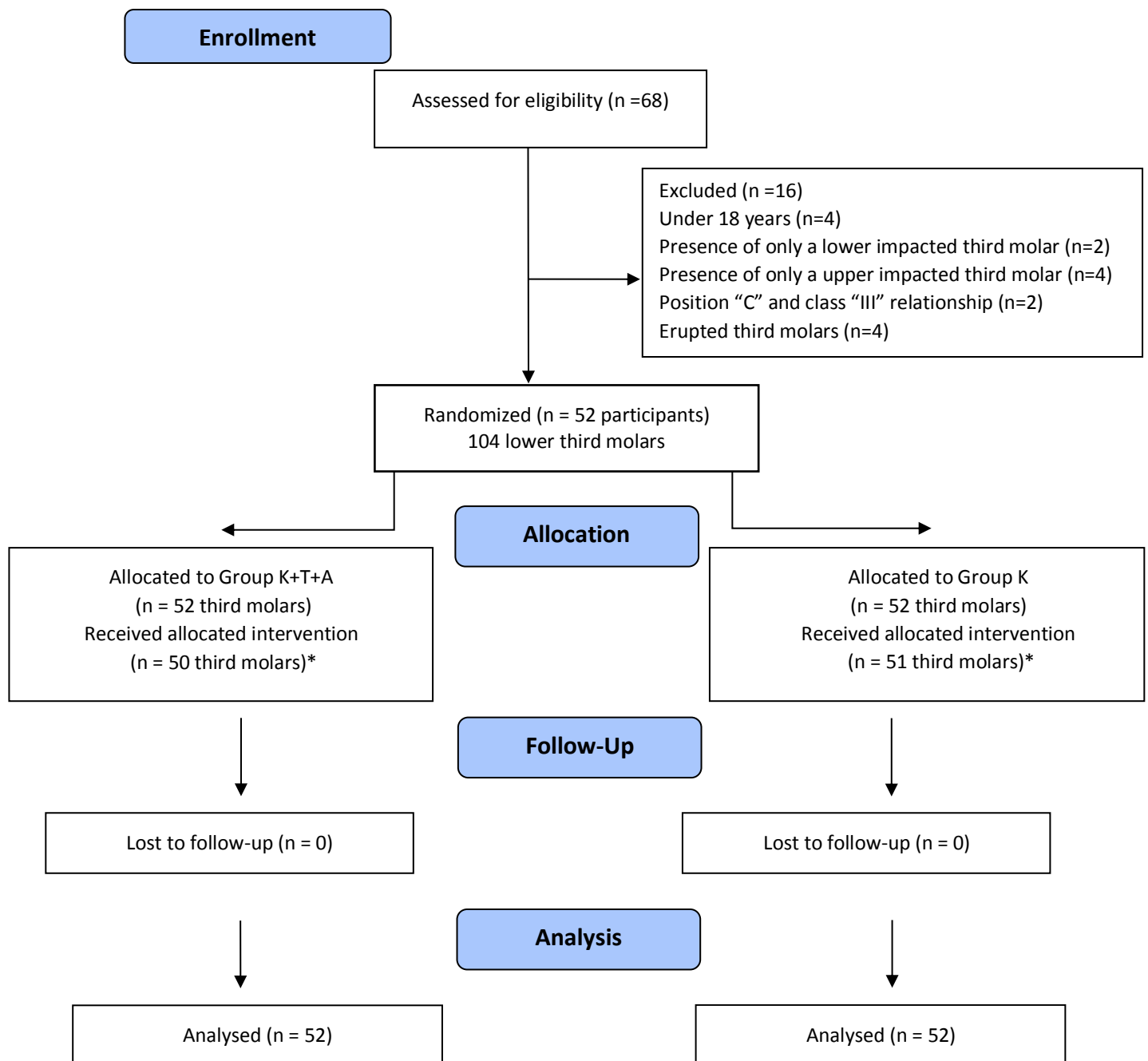


Figure 1 – Flow diagram of the clinical trial including detailed information on the excluded participants.

*These three patients did not perform the second surgery, but they were analyzed based on data imputation.

Table 1 – Demographic characteristics of the eligible participants and of the characteristics of the third molars

Patient’s characteristics		
Age (years, mean ± SD)	20.8 ± 3.2	
Sexo (female, number [%])	40 [77%]	
Weight (kg, mean ± SD)	59.8 ± 9.8	
Height (cm, mean ± SD)	166.8 ± 7.9	
Etnia (white, number [%])	52 [100%]	
Tooth characteristics		
	Group K+T+A (n = 52)	Group K (n = 52)
Extracted tooth**		
#38 N (%)	27 (52%)	25 (48%)
#48 N (%)	25 (48%)	27 (52%)
Pell&Gregory Occlusal classification		
1 N (%)	17 (32.7%)	17 (32.7%)
2 N (%)	35 (67.3)	35 (67.3%)
Pell&Gregory Ramus classification		
Class I N (%)	41 (78.8%)	41 (78.8%)
Class II N (%)	11 (21.2%)	11 (21.2%)
Class III N (%)	0	0
Winter		
1 N (%)	36 (69.2%)	36 (69.2%)
2 N (%)	15 (28.8%)	15 (28.8%)
3 N (%)	1 (2%)	1 (2%)

**FDI World Dental Federal Notation; SD – standard deviation

Table 2 – Comparison of some surgery aspects between both groups.

	Group K+T+A (n = 52)	Group K (n = 52)	p-value*
Osteotomy N (%)	43 (82.7%)	43 (82.7%)	1.0
Dental sectioning N (%)	45 (86.5%)	45 (86.5%)	1.0
Technical difficulty N (%)	2 (3.8%)	1 (2%)	1.0
Trans-operative complications N (%)	0 (0%)	0 (0%)	--
Post-operative complications N (%)	1 (2%)	1 (2%)	--

* McNemar's test.

Table 3 – Pain intensity (median and interquartile range) of the group at the different time assessments along with the statistical comparisons.

Time assessment	Median (interquartile range)		Group K+T+A vs. Group K p-value*
	Group K+T+A	Group K	
After surgery	0 (0 – 0) A**	0 (0 – 0) a**	0.50
3 h	9 (0 – 16) B	11.5 (2 – 20.2) b	0.18
6 h	0 (0 – 7.2) C	5 (0 – 12) c	0.22
9 h	0 (0 – 5.2) C	6 (0 – 15) c	0.005
12 h	0 (0 – 3) D	1 (0 – 11.2) d	0.08
24 h	0 (0 – 0.3) E	0 (0 – 5) e	0.09
48 h	0 (0 – 2) F	0 (0 – 3.3) f	0.72

* Wilcoxon Signed Rank test used for comparisons between groups within each assessment time; ** Friedman and Student Neuman's tests used to compare assessment times within each group. Both groups showed the same pattern of statistical differences among assessment times. Similar letters indicate statistically similar means within each column.

Table 4 – Pain intensity (mean $\pm$ standard deviations [SD]) of the group at the different time assessments along with effect size.

Time assessment	Mean $\pm$ SD		Mean difference (95% CI)
	Group K+T+A	Group K	
After surgery	0.37 $\pm$ 2.4	0.0 $\pm$ 0.3	-0.01 (- 0.7 to 0.7)
3 h	11.3 $\pm$ 12.6	15.2 $\pm$ 16.0	-3.9 (-9.5 to 1.8)
6 h	6.7 $\pm$ 12.4	8.0 $\pm$ 9.3	-1.3 (-5.6 to 3.0)
9 h	3.7 $\pm$ 6.4	10.8 $\pm$ 15.0	-7.1 (-11.7 to -2.5)
12 h	3.3 $\pm$ 6.1	6.3 $\pm$ 9.3	-3.0 (- 6.1 to 0.1)
24 h	2.6 $\pm$ 7.1	5.4 $\pm$ 10.8	-2.8 (-6.4 to 0.81)
48 h	4.0 $\pm$ 8.7	4.7 $\pm$ 9.2	-0.7 (-4.3 to 2.9)

Table 5 – Comparison of the need of rescue analgesics, antiemetics, total number of adverse effects and global assessment

	Group K+T+A (n = 52)	Group K (n = 52)	p-value
Need of analgesics N (%)	5 (9.6%)	10 (19%)	< 0.001*
Number of pills, mean $\pm$ SD, median (interquartile range)	0.23 $\pm$ 0.78 0 (0 – 0)	0.46 $\pm$ 1.16 0 (0 – 0)	0.32**
Need of antiemetic N (%)	16 (30.8%)	1 (1.9%)	< 0.0001*
Number of pills mean $\pm$ SD, median (interquartile range)	0.0 $\pm$ 0.0 0 (0 – 0)	0.32 $\pm$ 1.8 0 (0 – 0)	0.06**
Total Adverse effects N (%)	31 (59.6%)	11 (21.1%)	< 0.0001*
Global assessment, median (interquartile range)	5 (4 – 5)	4 (4 – 5)	0.185**

* McNemar's test; ** Wilcoxon Signed Rank test

Table 6 – Comparison of the number of participants with adverse effects (AE).

	# participants with AE in both groups	# participants without AE in both groups	# participants with AE only in Group K+T+A	# participants with AE only in Group K	p- value [#]
Dizziness	1	40	11	0	0.0026
Nausea	1	31	20	0	0.0001
Vomit	1	38	13	0	0.0009
Stomachache or other gastrointestinal discomforts	0	39	9	4	0.2670
Migraine	0	46	5	1	0.2207
Other effects*	1	41	8*	2**	0.1138

[#]McNemar's test; * Loss of appetite (n = 1), *Drowsiness (n = 7), **Drowsiness (n = 2)

ARTIGO 3

TÍTULO: Desconfortos associados às cirurgias de extração dentária e construção de instrumento de medida (QCirDental). Parte I: impactos e consistência interna - *Dental extractions discomfort and development of a questionnaire (QCirDental). Part I: burden and internal consistency*

STATUS: Publicado

REVISTA: Revista Ciência & Saúde Coletiva

Desconfortos associados às cirurgias de extração dentária e construção de instrumento de medida (QCirDental). Parte I: impactos e consistência interna

Dental extractions discomfort and development of a questionnaire (QCirDental). Part I: burden and internal consistency

Autores:

1. **Marcelo Carlos Bortoluzzi**. Prof. Dr., Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). email: mbortoluzzi@gmail.com
2. **Luciana Dorochenko Martins**. Profa. Me., Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). email: dorochenkoluciana@gmail.com
3. **André Takahashi**. Prof. Dr., Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). email: andrehtakahashi@yahoo.com.br
4. **Bianca Ribeiro**. Formanda em Odontologia, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). email: biancaavenancio@hotmail.com
5. **Ligiane Martins**. Mestranda, Programa de Mestrado em Biociências e Saúde, Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC). email: ligims.fisio@gmail.com
6. **Marcia Helena Baldani Pinto**. Profa. Dra., Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). marciabaldani@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O estudo objetivou criar um instrumento de medida que pudesse quantificar os desconfortos associados ao procedimento cirúrgico de pacientes submetidos a cirurgias dento-alveolares (QCirDental). Materiais e Métodos: O instrumento QCirDental foi desenvolvido em duas etapas (1) geração e seleção das perguntas ou itens e, (2) teste do instrumento com avaliação das propriedades de medida (consistência interna e responsividade). Resultados: A amostra foi composta por 123 pacientes. Nenhum deles apresentou qualquer dificuldade em

entender o QCirDental. O instrumento mostrou excelente consistência interna com coeficiente alfa de Cronbach de 0,83. A análise de componentes principais (Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy 0,72 e Bartlett's Test of Sphericity com $p < 0,001$) mostrou seis (6) dimensões do instrumento que explicam 67,5% da variância. Conclusões: O QCirDental possui excelente consistência interna, sendo um instrumento de fácil leitura e interpretação compatível com uma adequada validade semântica e de conteúdo. Mais de 80% dos pacientes submetidos a extrações dentárias de rotina odontológica apresentam algum desconforto ou incomodo no período transoperatório o que ressalta a necessidade de utilização de um instrumento para avaliação de cuidados.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to develop and validate a questionnaire (QCirDental) to measure the burdens of oral surgery associated to dental extractions. **Material and Methods:** The QCirDental was developed into two steps; (1) item generation and selection and (2) questionnaire pretest with evaluation of the instruments' measurement properties (internal consistency and responsiveness). **Results:** The sample was composed by 123 patients. None patient showed any difficulty to understand the QCirDental. The instrument showed excellent internal consistency with Cronbach's alpha coefficient of reliability of 0.83. The principal component analysis (Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy 0,72 and Bartlett's Test of Sphericity with $p < 0,001$) showed six (6) dimensions explaining 67.5% of the variance. **Conclusions:** The QCirDental presented excellent internal consistency, being a easy reading and understanding questionnaire and with adequate semantic and content validity. More than 80% of the patients who underwent to dental extraction presented some degree of discomfort within the perioperative period which highlight the necessity to assess the quality of care and impacts of dental extractions.

Palavras Chave: cirurgia bucal, estudo de validação, questionários

Keywords: questionnaire, oral surgery, validation

INTRODUÇÃO

Numerosos instrumentos de medida têm sido desenvolvidos nos últimos anos com o objetivo de quantificar os impactos da condição bucal sobre diversos aspectos da vida do indivíduo tais como o bem-estar social, psicológico e a qualidade de vida, além de procurar medir características relacionadas à função e aos sintomas.

Diferentes problemas ou condições bucais podem refletir de forma distinta sobre os indivíduos. Dessa forma, questionários buscando verificar os impactos das condições ou doenças específicas têm sido cada vez mais descritos por atribuírem uma melhor capacidade discriminatória aos problemas pontuais e, portanto, permitir uma leitura mais fidedigna da condição e suas repercussões sobre o indivíduo¹⁻⁸. Todavia, a maioria dos estudos relacionados à cirurgia bucal tende a quantificar e descrever os impactos, consequências, resultados e desconfortos das terapias empregadas somente no pós-procedimento e, quando o transoperatório é avaliado, em geral a dor é o único item de interesse⁹.

Genericamente, o cirurgião-dentista realiza os procedimentos cirúrgicos e de extração dentária de rotina atento a técnica e, em geral, objetivando a reabilitação. Entretanto, normalmente demonstra estar pouco ciente dos impactos significantes e negativos para a qualidade de vida do paciente que a perda dentária traz¹⁰, tampouco, busca conhecer todos os incômodos que o procedimento em si evidencia. A qualidade do cuidado tem sido descrita como parte crucial do tratamento, apregoando-se a inclusão da perspectiva do paciente como parte fundamental na integralidade da terapia. Contudo, pouca atenção tem sido dada a essa visão no que tange ao processo de intervenção propriamente dito¹¹. O único instrumento disponível na literatura para medir a qualidade do processo da intervenção em cirurgia bucal foi descrito recentemente por Reissmann et al. (2013)¹¹, e este é composto por 16 questões, incluindo sete perguntas relacionadas à anestesia, cinco sobre pressões e vibração, e uma para barulhos, gosto, dor e tempo cirúrgico.

O objetivo do presente estudo foi de criar um novo instrumento de medida que pudesse quantificar os impactos negativos e desconfortos associados ao procedimento cirúrgico no período trans e perioperatório imediato de pacientes submetidos a cirurgias dento-alveolares (QCirDental), gerando dessa forma, condições de reconhecer falhas e identificando indivíduos mais vulneráveis com o intuito de melhorar e orientar o conjunto total de ações preventivas e protetoras aos pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Este estudo contou com apreciação e aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) sob parecer 792.982 e caracteriza-se por ser de estudo observacional e complementado por desenvolvimento e validação de instrumento.

Desenvolvimento do Instrumento (Validade de Face e Validade de Conteúdo)

Utilizando o método descrito anteriormente^{1,2,8}, o instrumento QCirDental foi desenvolvido em duas etapas (1) geração e seleção das perguntas ou itens, (2) teste do instrumento com avaliação das propriedades de medida (consistência interna e responsividade) com a possibilidade de redução do número de itens^{1,2,8}.

A primeira etapa envolveu a geração dos itens do questionário que poderiam refletir a sensação de desconforto por parte do paciente quanto ao procedimento cirúrgico a que seria submetido. Os itens elaborados foram derivados da revisão da literatura e de entrevistas com cirurgiões maxilo-faciais e pacientes. A revisão da literatura abrangeu publicações de pesquisas que incluíssem instrumentos validados com enfoque especial em desconfortos em cirurgia bucal de extração dental ou cirurgia dento-alveolar localizadas nas seguintes bases de dados, Pubmed (Medline), Lilacs, Scielo e BBO. Nestas bases, foram realizadas buscas restritas aos últimos 15 anos (2000-2015), com os termos: "oral surgery", "patient complaints", "dental extraction", "development of questionnaire", "patient discomfort", "measure instrument" e "patient satisfaction". Para a geração de itens, foram ainda consultados cirurgiões maxilo-faciais professores universitários pertencentes aos quadros funcionais de uma instituição pública e duas privadas, via email, o que resultou na contribuição e comentários de 5 profissionais. Itens ainda foram obtidos a partir de uma amostra de conveniência de pacientes, valendo-se de entrevista não-estruturada e informal após cirurgias dento-alveolares realizadas em uma clínica de cirurgia dentária de uma universidade privada, e consistiu basicamente da seguinte pergunta "Durante a sua cirurgia o que mais lhe incomodou?" Do conjunto, foram listadas questões consideradas relevantes e constantes no que tange às queixas frequentes percebidas na atividade clínica.

O conteúdo da primeira versão foi resubmetido aos cirurgiões maxilo-faciais (painel de especialistas) para análise qualitativa dos itens, pertinência, relevância, conteúdo e abrangência do instrumento. Em relação à validade aparente, os juízes consideraram os itens como claros e compreensíveis com concordância superior a 80%. A análise semântica promoveu pequenos

ajustes além da exclusão de redundâncias, porém, sem a necessidade de exclusão de assuntos listados como desconfortos.

O instrumento de avaliação da auto percepção da cirurgia bucal dento-alveolar resultante deste processo foi denominado QCirDental (Apêndice E) e contém 20 perguntas que devem ser respondidas numa escala de 0 (zero) a 10 (dez), sendo que o valor zero representa nenhum incômodo durante a cirurgia, e o valor dez indica muito incômodo/ incômodo demais/ um absurdo. Portanto, quanto maior o valor obtido, maior o desconforto sentido durante o procedimento e período perioperatório imediato. O impacto total pode ser medido através da soma geral dos itens ou a soma total dos itens divididos pelo número de perguntas (Soma Total/ 20), sendo que, nesse último caso, obtém-se o grau de impacto numa escala de 0-10.

Seleção dos pacientes e entrevista com o questionário de auto percepção de cirurgia bucal dento-alveolar

Os pacientes foram selecionados de forma consecutiva e conforme a indicação de extração dentária estabelecida nos critérios vigentes, ou seja, indicação por irrecuperabilidade do dente por razões de cárie ou doença periodontal, por indicação protética, por indicação ortodôntica ou por associação a patologias. Os pacientes foram entrevistados no período pós-operatório imediato, com o objetivo de conhecer os desconfortos do procedimento cirúrgico, quando utilizou-se o instrumento proposto. As entrevistas foram conduzidas por estudantes de odontologia conhecedores do projeto de pesquisa e previamente orientados para tal atividade, além de supervisão direta de professores envolvidos no mesmo. Nesse momento fez-se necessário que o cirurgião e seu auxiliar se ausentassem do local da entrevista, dando oportunidade para que o paciente respondesse ao entrevistador com maior sinceridade sobre a sua percepção da cirurgia.

Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com indicações de extrações dentárias de rotina odontológica e cirurgias de dentes terceiros molares não impactados ou inclusos com raízes curtas e convergentes.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes menores de 18 anos e aqueles submetidos a cirurgias de dentes terceiros molares inclusos ou com qualquer grau de impacção óssea.

Teste do Instrumento

O estudo teste foi conduzido durante o período letivo do ano de 2014 e incluiu todos os pacientes atendidos (e que aceitaram participar da pesquisa) na disciplina de Cirurgia II do Curso de Odontologia da UEPG, levando-se em consideração os critérios de inclusão e exclusão.

Análise de dados

Os dados foram tabulados em Excel para Windows® e posteriormente analisados estatisticamente em programa IBM SPSS® conforme necessidade apropriada para cada eventual necessidade. Para avaliar o grau de consistência interna das medidas obtidas foi utilizado o Coeficiente alfa de Cronbach e para avaliar a validade do constructo foi utilizado o teste de correlação de Spearman. Para a exclusão de itens do questionário foi utilizada a correlação item-total (coeficiente de correlação com a escala como um todo), sendo indicado para remoção o item que apresentou correlação inferior a 0,2, além de correlações negativas entre itens^{3,12}. Todas as análises inferenciais levaram em consideração um nível de significância quando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 123 pacientes que se submeteram a cirurgias de extração dentária de rotina odontológica, sendo que a maioria foi composta por pessoas do sexo feminino (73 sujeitos ou 59%). A idade variou entre 18 e 71 anos (Média 39, DP 13). Nenhum paciente da amostra apresentou qualquer dificuldade em entender o QCirDental, recusou-se a responder qualquer pergunta ou ponderou sobre outro desconforto. Entretanto, avaliações positivas sobre os cirurgões e o tratamento ocorreram ocasionalmente. As questões do QCirDental que mostraram maiores índices de desconforto ou incômodo (com escores diferentes de zero) foram: Eu me senti nervoso durante a cirurgia (impacto de 48%); A dor que eu senti durante a anestesia (impacto de 40,7%); A sensação de ter perdido meu(s) dente(s) (impacto de 39,8%); Os líquidos e sangue na minha boca (impacto de 35%); A dor que eu senti durante a cirurgia (impacto de 35%); Eu tive medo da anestesia (impacto de 34,1%) e A impressão que eu tive dos machucados na minha boca (impacto de 27,6%). As questões que mostraram menores índices de impacto foram: Durante a minha cirurgia, senti a minha privacidade invadida (impacto de 4,1%); e a falta de explicações após terminar a cirurgia (impacto de 5,7%). Para 20 pacientes (16,3% da amostra) o procedimento cirúrgico de extração dentária e a perda do (s) dente (s) não representaram nenhum desconforto ou incomodo. Todas

as médias de impactos, consistência interna e responsividade podem ser observados na tabela 1.

O instrumento mostrou Coeficiente alfa de Cronbach de 0,83 e sem melhora substancial com exclusão de itens, mesmo com três questões apresentando correlação item-total inferior a 0,3, porém com valores superiores a 0,2 (Tabela 1). Dessa forma, e sendo de interesse dos pesquisadores, optou-se em manter as perguntas no instrumento. A tabela 2 apresenta a matriz de correlação de Spearman item-item, a qual indica que as questões relacionadas à dor durante a anestesia e à sensação de ter perdido o dente apresentaram maior número de itens não correlacionados às demais questões. Observa-se, também, que todas as questões mostraram correlação positiva, com rho superior a 0,3 para todos os itens, quando comparadas à soma total dos itens/20 (Escore Total dividido por 20). Não houveram correlações negativas.

Tanto a validade de face quanto a de conteúdo foram consideradas como satisfatórias devido à simplicidade da formulação dos itens e à facilidade cognitiva de interpretação das questões, tendo estas sido compreendidas perfeitamente pelos participantes.

A análise de componentes principais (Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy 0,72 e Bartlett's Test of Sphericity com $p < 0,001$) mostrou seis (6) dimensões do instrumento que explicam 67,5% da variância. Estes resultados podem ser observados na tabela 3 e figura 1.

Dentre as variáveis estudadas não houveram diferenças estatisticamente significantes quando os escores totais (Escore Total dividido por 20) do QCirDental foram comparados com sexo, a presença de doença sistêmica, hábitos como o uso de álcool e tabaco, quantidade de dentes extraídos, entre outras, e nem foram observadas correlações significantes com idade e tempo cirúrgico. As variáveis que mostraram diferenças estatisticamente significantes foram a realização de retalho cirúrgico (Teste de Mann-Whitney $p = 0,009$) e o procedimento cirúrgico haver necessitado de repetidas complementações anestésicas (Teste de Kruskal Wallis $p = 0,02$), sendo que ambas produziram impacto negativo maior. Todavia, quando o cirurgião relatou um procedimento que apresentou dificuldade técnica maior, houve impacto sobre os itens; (a) sentir-se nervoso (Teste de Mann-Whitney $p = 0,02$) e (b) incomodo em relação à dificuldade do cirurgião para terminar o procedimento (Teste de Mann-Whitney $p = 0,03$). Conforme o item específico, o tempo de duração do procedimento mostrou uma correlação negativa conforme a idade (teste de Correlação de Spearman rho -0,25, $p = 0,004$), indicando que pacientes jovens tendem a tolerar menos os procedimentos mais longos.

DISCUSSÃO

A validade de um instrumento pode ser entendida como o quanto os resultados dos valores de medida possuem significado ou são interpretáveis, ou ainda, o quanto as medidas de um teste realmente medem o que se propõe a mensurar. Esse conceito amplo de validade ultrapassa a ideia de "concordância com critério"¹³ e se sobrepõe à fundamentação epidemiológica de sensibilidade e especificidade de um instrumento. O instrumento de avaliação e quantificação do impacto e percepção da cirurgia bucal (QCirDental), que buscou avaliar os sentimentos e desconfortos do paciente, mostrou-se de fácil interpretação, uma vez que se baseou em perguntas que englobaram uma representatividade de assuntos no tema da sua definição conceitual, com respostas ponderadas, facilitando as indicações em relação aos desconfortos sentidos. O QCirDental traz, portanto, a capacidade de mensurar e identificar de forma compreensível um conjunto amplo, porém convergente, de fatores relacionados ao desconforto em procedimentos cirúrgicos odontológicos, no que se refere aos estágios iniciais do desenvolvimento de um instrumento ou seja, a validade de face e conteúdo.

O questionário abre a possibilidade de melhor interpretar os incômodos, percepções e sensações do paciente durante o procedimento cirúrgico bucal traduzindo-se numa alternativa de avaliação viável à qualidade dos cuidados e serviços oferecidos. A introdução do QCirDental como ferramenta de avaliação toma importância, ainda, diante do fato de que apenas 16,3% dos pacientes nesse estudo não relataram nenhum desconforto, nenhum impacto, o que, visto pelo outro prisma, aponta para uma maioria de indivíduos, outrem ignorados quanto às suas queixas, agora sendo percebidos com a perspectiva e objetivo de criar conforto e reduzir o estresse emocional.

Visando a qualidade de cuidados, deve também ser ressaltado que o presente estudo foi desenvolvido em um ambiente acadêmico, ou seja, no ambiente de formação dos futuros cirurgiões-dentistas, os quais tendem a incorporar melhor as tendências positivas mas também de perpetuar os vícios da profissão. Enfatizar a qualidade do atendimento pode modificar a perspectiva frequentemente observada da visão do acadêmico (ou mesmo o profissional já formado), que tende a visualizar a técnica cirúrgica como o primeiro objetivo e a remoção do dente como o prêmio e percebido como troféu. Mas como explicar o fato de que aproximadamente 40% dos pacientes reclamam da "sensação de ter (seu) meu dente perdido"? Troféus para uns, lamento para outros, todavia, não se trata de uma competição esportiva mas sim do terapeuta, da terapia e do tratado, e o enfoque da redução do dano e desconfortos ao paciente deve ser primada.

A utilização de um instrumento validado pode permitir a comparação de qualidade de atendimento em diferentes ambientes, públicos *versus* privados, generalistas *versus* especialistas, comparar diferentes regiões e culturas, além de permitir a coleta de informações do processo relacionado à qualidade do cuidado em cirurgia bucal, levando a um melhor entendimento da percepção do paciente enquanto submetido ao procedimento cirúrgico. Reissmann et al. (2013)¹¹ recentemente apresentaram um instrumento de medida de impacto para o período transcirúrgico e declaram que a ferramenta por eles desenvolvida é válida e confiável para avaliar a qualidade de cuidados em cirurgia bucal. Este foi o único trabalho científico identificado com o intuito específico de avaliar e de validar um instrumento desse tipo, até o desenvolvimento do presente estudo. O questionário ora apresentado mostra-se diferente do desenvolvido por Reissmann et al. (2013)¹¹ uma vez que aquele avalia o período perioperatório imediato e inclui principalmente as sensações desagradáveis e desconfortos relacionados ao procedimento cirúrgico, não considerando, entretanto, sentimentos importantes como o estado de tensão, de angústia, percepções quanto à privacidade e o ambiente, além dos sentimentos relacionados à perda do dente, dimensões tais que estão incluídas no QCirDental. Como não levar em consideração o indicativo de que 48% dos pacientes deste estudo sentiram-se nervosos o suficiente para relatar esta sensação como incomodo relacionado ao procedimento cirúrgico?

Os critérios apresentados no presente estudo indicam que os objetivos da validação de face e conteúdo foram atingidos sendo que o instrumento apresentou ainda excelente validade interna. Entretanto, devido à ausência de instrumento validado para a língua portuguesa com o mesmo enfoque, não foi possível realizar a análise comparativa e desenvolver a validade de critério. Diante do exposto, uma segunda etapa de análise do instrumento, utilizando-se medidas repetidas, deve ser realizada a fim de verificar a confiabilidade do mesmo.

O processo de validação de medidas geralmente envolve uma série de passos conhecidos como validação de constructo¹³ que não aferem apenas a estrutura interna do instrumento mas o modo como ele se relaciona com outros constructos tais como qualidade de vida ou dor. Desse modo, uma terceira etapa com o QCirDental deve ser realizada com amostra maior para avaliar a relação entre diferentes constructos, além de garantir uma melhor formatação das dimensões do próprio instrumento, uma vez que a análise de componentes principais demanda amostras com um número superior a 300 sujeitos. Amostras maiores tendem a estabilizar o padrão do componente, a minimizar a probabilidade de erros, a maximizar a acurácia das estimativas da população, além de permitir aumentar a generalização dos resultados. Por outro lado, há autores que admitem amostras entre 100 e 200 indivíduos, da mesma forma que consideram que,

submetida ao teste de Kaiser-Meyer-Olkin, uma amostra é adequada quando apresenta resultado superior a 0,7^{1,3}, o que também foi observado no presente estudo (0,72).

Por fim, no processo de validação, também deverão ser incluídos procedimentos cirúrgicos bucais de maior complexidade como as de remoção de terceiros molares inclusos, as remoções dentárias amplas associadas às alveoplastias, as cirurgias com acessos maiores tanto associadas às remoções dentárias, bem como aquelas onde a remoção dentária está associada a processos patológicos do tecido ósseo, oportunizando, dessa forma, uma melhor caracterização da especificidade e sensibilidade do instrumento.

CONCLUSÕES

Nesse estudo foi possível determinar que o instrumento ou questionário de auto percepção de cirurgia bucal dento-alveolar (QCirDental) possui excelente consistência interna, sendo um instrumento de fácil leitura e interpretação, compatível com uma adequada validade semântica e de conteúdo. Mais de 80% dos pacientes submetidos às extrações dentárias de rotina odontológica apresentaram algum desconforto ou incomodo no período transoperatório o que ressalta a necessidade de utilização de um instrumento de medida de avaliação da qualidade de cuidados, procedimentos ou serviços, bem como, de buscar formas de minimizar os impactos negativos.

REFERÊNCIAS

1. Johnson J, Carlsson S, Johansson M, Pauli N, Rydén A, Fagerberg-Mohlin B, et al. Development and validation of the Gothenburg Trismus Questionnaire (GTQ). *Oral Oncol.* 2012; 48(8):730-6.
2. Ni Riordain R, Meaney S, McCreary C. A patient-centered approach to developing a quality-of-life questionnaire for chronic oral mucosal diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(5):578-86, 586.e1-2.
3. Montero J, Bravo M, López-Valverde A. Development of a specific indicator of the well-being of wearers of removable dentures. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2011; 39(6):515-24..
4. Beetz I, Burlage FR, Bijl HP, Hoegen-Chouvalova O, Christianen ME, Vissink A, et al. The Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia questionnaire: development and validation of a new questionnaire. *Radiother Oncol.* 2010; 97(1):127-31.
5. Ohrbach R, Granger C, List T, Dworkin S. Preliminary development and validation of the Jaw Functional Limitation Scale. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2008; 36(3):228-36.
6. Pau A, Croucher R, Marcenes W, Leung T. Development and validation of a dental pain-screening questionnaire. *Pain.* 2005; 119(1-3):75-81.
7. Aggarwal VR, Lunt M, Zakrzewska JM, Macfarlane GJ, Macfarlane TV. Development and validation of the Manchester orofacial pain disability scale. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005; 33(2):141-9.

8. Cunningham SJ, Garratt AM, Hunt NP. Development of a condition-specific quality of life measure for patients with dentofacial deformity: I. Reliability of the instrument. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000; 28(3):195-201.
9. Kämmerer PW, Palarie V, Daubländer M, Bicer C, Shabazfar N, Brüllmann D, et al. Comparison of 4% articaine with epinephrine (1:100,000) and without epinephrine in inferior alveolar block for tooth extraction: double-blind randomized clinical trial of anesthetic efficacy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(4):495-9.
10. Bortoluzzi MC, Traebert J, Lasta R, Da Rosa TN, Capella DL, Presta AA. Tooth loss, chewing ability and quality of life. *Contemp Clin Dent.* 2012; 3(4):393-7.
11. Reissmann DR, Semmusch J, Farhan D, Smeets R, Heiland M, Heydecke G. Development and validation of the Burdens in Oral Surgery Questionnaire (BiOS-Q). *J Oral Rehabil.* 2013;40(10):780-7.
12. Goes PSA, Fernandes LMDA, Lucena LBS. Validação de Instrumentos de Coleta de Dados. In J. L. F. Antunes and M. A. Peres (eds), *Fundamentos de Odontologia - Epidemiologia da Saúde Bucal*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2006.
13. McDowell, I. *Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires*. Oxford University Press: 3rd Edition, 2006.

Tabela 1: Itens do questionário com respectivas médias e medidas de desconforto ou incomodo (em %) para cirurgias bucais com escores diferentes de zero além da avaliação da consistência interna através da correlação item-total e alpha de Cronbach.

	Média (0-10)	Desvio Padrão	Desconforto (%)	Correlação Item-Total	Alpha de Cronbach (se item removido)
1. Eu me senti nervoso durante a cirurgia	1,89	2,8	48,0	,52	,82
2. Os comentários que os cirurgiões ou auxiliares fizeram durante minha cirurgia	,40	1,0	15,4	,56	,82
3. Os líquidos e sangue da minha boca	1,02	1,9	35,0	,37	,82
4. A impressão que eu tive dos machucados na minha boca	,88	1,9	27,6	,55	,81
5. Eu tive medo da anestesia	1,47	2,7	34,1	,47	,82
6. A dor que eu senti durante a anestesia	1,20	1,9	40,7	,50	,82
7. A dor que eu senti durante a cirurgia	1,15	2,3	35,0	,43	,82
8. Os barulhos dos instrumentos	,78	1,7	25,2	,38	,82
9. O tempo que a cirurgia levou	,60	1,4	22,0	,54	,82
10. A falta de explicação do que estava acontecendo durante a cirurgia	,36	1,3	12,2	,45	,82
11. A falta de delicadeza ou cuidado do cirurgião para comigo durante a cirurgia	,18	,8	8,9	,29	,83
12. Eu me senti indignado durante a cirurgia (qualquer motivo relacionado)	,18	,7	7,3	,50	,82
13. A dificuldade do cirurgião para terminar a cirurgia	,65	1,7	22,8	,48	,82
14. Durante a minha cirurgia, senti minha privacidade invadida	,09	,5	4,1	,50	,83
15. O lugar, o ambiente	,25	,9	10,6	,44	,82
16. Os cheiros diferentes	,27	,8	13,0	,28	,83
17. Os materiais ou instrumentos que colocaram na minha boca	,50	1,3	17,9	,45	,82
18. Eu me senti angustiado durante a cirurgia	,91	2,0	26,8	,63	,81
19. A falta de explicações após terminar a cirurgia	,13	,6	5,7	,32	,83
20. A sensação de ter perdido meu(s) dente(s)	1,99	3,1	39,8	,27	,84
Total	14,8	17,4	83,7	-	-
Total/20	0,7	0,8	83,7	-	-

Tabela 2: Validade do constructo avaliada pelo teste correlação de Spearman Item-Item e Item-Total/20 com indicações de nível de significância.

Itens	Itens																				Total/20
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
1.nervoso	/	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	*	NS	**	*	**	**
2.comentários	/	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	NS	**
3.liquidos e sangue	/	**	**	*	*	*	**	**	**	**	*	**	**	**	**	**	**	**	NS	**	**
4.impressão dos machucados	/	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	*	**	**	**	**	**
5.medo da anestesia	/	**	*	*	*	*	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	**	**	**	**	**
6.dor da anestesia	/	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	NS	NS	NS	NS	**	**	NS	**
7.dor da cirurgia	/	**	**	**	**	*	**	**	**	*	*	*	*	*	*	NS	**	**	**	*	**
8.barulhos	/	**	**	*	*	*	*	*	NS	**	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	**
9.tempo	/	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	*	**	**
10.falta de explicação durante	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	**
11.falta de delicadeza ou cuidado	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	**
12.indignado	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	**
13.dificuldade do cirurgião	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	**
14.privacidade	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	**	**
15.ambiente	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	**	**
16. cheiros	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	**
17. instrumentos na boca	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	**
18.angustiado	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	**	**
19.falta explicações ao terminar	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	**
20.sensação de dente perdido	/	**	**	**	**	**	**	**	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	/	**
Total/20																					/

**** correlação significativa a um nível de significância menor que 0,01 (2-tailed)**

*** correlação significativa a um nível de significância menor que 0,05 (2-tailed)**

NS Não significativa

Figura 1: Gráfico Scree (Scree Plot) obtido através de análise de componentes principais, com método de rotação Direct Oblimin e técnica não restritiva, indicando 6 dimensões.

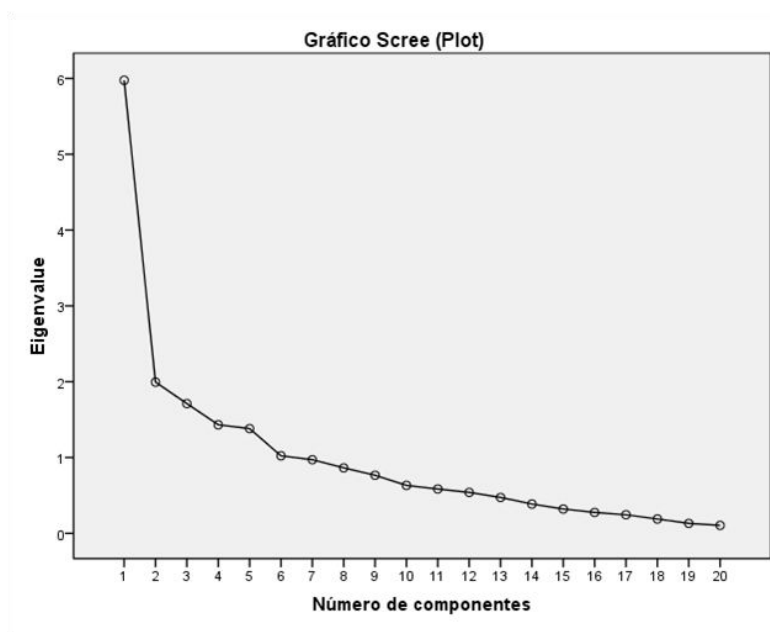


Tabela 3: Análise de componentes principais, com método de rotação Direct Oblimin com Normalização de Kaiser, sem restrições ao número de componentes, indicando seis (6) dimensões do instrumento.

Dimensões	Itens ou questões incluídas	
1	4. A impressão que eu tive dos machucados na minha boca	,819
Eigenvalue	12. Eu me senti indignado durante a cirurgia (qualquer motivo relacionado)	,748
5,97	9. O tempo que a cirurgia levou	,693
	13. A dificuldade do cirurgião para terminar a cirurgia	,637
	2. Os comentários que os cirurgiões ou auxiliares fizeram durante minha cirurgia	,528
	8. Os barulhos dos instrumentos	,344
2	16. Os cheiros diferentes	,747
Eigenvalue	17. Os materiais ou instrumentos que colocaram na minha boca	,731
1,99	14. Durante a minha cirurgia, senti minha privacidade invadida	,643
3	11. A falta de delicadeza ou cuidado do cirurgião para comigo durante a cirurgia	,874
Eigenvalue	10. A falta de explicação do que estava acontecendo durante a cirurgia	,779
1,71	5. Eu tive medo da anestesia	,593
	1. Eu me senti nervoso durante a cirurgia	,567
	6. A dor que eu senti durante a anestesia	,473
4	19. A falta de explicações após terminar a cirurgia	,898
Eigenvalue	15. O lugar, o ambiente	,713
1,42		
5	18. Eu me senti angustiado durante a cirurgia	,410
Eigenvalue	3. Os líquidos e sangue da minha boca	,852
1,38	7. A dor que eu senti durante a cirurgia	,676
6	20. A sensação de ter perdido meu(s) dente(s)	,879
Eigenvalue		
1,02		

5 DISCUSSÃO

O impacto que a dor pós-operatória tem sobre a qualidade de vida do paciente após a cirurgia dos terceiros molares inclusos é indubitável. De todos os sintomas associados a este procedimento, a dor pós-operatória é o que os pacientes reconhecem como o mais inconveniente (Todorovic et al.⁴⁰ 2016).

Existem muitos artigos na literatura sobre controle de dor pós-operatória usando vários analgésicos ao longo do tempo e comparando sua eficácia, por esse motivo desenvolvemos os estudos 1 e 2 que fazem parte dessa tese.

A revisão sistemática e meta-análise realizada no estudo 1 foi a primeira a comparar o cetorolaco e o tramadol nas condições avaliadas. A avaliação qualitativa mostrou que há uma grande diversidade nos protocolos utilizados para ambos os fármacos, seja na via de administração ou na dosagem, como também em relação ao momento em que são administradas e o tempo de avaliação pós-operatória investigado. No entanto, não encontramos evidências suficientes para mostrar a superioridade do cetorolaco ou do tramadol na redução da intensidade da dor após a extração de terceiros molares inclusos, por ter se baseado apenas em dois estudos classificados como “baixo” risco de viés. Logo, mais ensaios clínicos randomizados bem delineados devem ser conduzidos para ajudar os clínicos em suas escolhas de prescrição medicamentosa para controle da dor pós-operatória em cirurgia de terceiros molares inclusos.

O estudo 2 foi um ensaio clínico randomizado, cruzado e triplo cego, primeiro da literatura, a comparar a eficácia do cetorolaco *versus* a sua combinação com tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg, administrado por via oral, para controlar a intensidade da dor após a cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos.

Doses únicas convencionais, mesmo utilizadas de forma preemptiva, não são muito eficazes para atingir a analgesia pós-operatória, dessa forma um regime de doses múltiplas foi utilizado, para proporcionar concentrações plasmáticas relativamente constantes dos fármacos dentro dos limites de sua eficácia e toxicidade e dentro da janela terapêutica. Analgesia preemptiva também foi realizada para estabelecer níveis efetivos dos fármacos no sangue para atingir o efeito analgésico máximo no momento em que a dor é mais severa.

Vários estudos demonstraram que o cetorolaco apresenta um melhor comportamento em relação a analgesia quando comparado ao tramadol (Shah et al.²⁷ 2013, Ong e Tan¹⁴ 2004, Gopalraju et al.⁴¹ 2014). Medve et al.⁴² 2001 e Fricke et al.⁴³ 2004 demonstraram que a associação tramadol/paracetamol é mais efetiva que o tramadol usado isoladamente. Fricke et al.⁴⁴ 2002 e Jung et al.⁴⁵ 2004 demonstraram que essa associação proporciona um rápido e

efetivo alívio da dor aguda pós-operatória em cirurgias de terceiros molares inclusos.

Em nosso estudo, o pior cenário de dor foi detectado no período de 3 h, com uma intensidade média de dor de 15 unidades na escala visual analógica no grupo cetorolaco, isso pode ser devido ao fato de que usamos apenas um anestésico de média duração com uma duração de analgesia de 2,5 h; esse período de intensidade máxima da dor, coincide com a cessação da anestesia e o retorno às sensações normais e quando há uma liberação aumentada de mediadores da dor (Seymour e Walton¹² 1984, Tuzuner et al.⁴⁶ 2011). No período de 9 h, encontrou-se diferença significativa entre os grupos, com menor intensidade de dor para o grupo que associou o cetorolaco com analgésicos. O sinergismo de adição (C+P) e de potenciação (C+T), que ocorre com os fármacos que atuam em mesmos e diferentes mecanismos de percepção da dor respectivamente, pode explicar adequadamente esta redução da dor.

Os mecanismos responsáveis pelo sinergismo na atividade analgésica das combinações de paracetamol/AINEs não são claros. Mas parece envolver vários mecanismos que provavelmente estão implicados nas atividades antinociceptivas, que produzem um efeito analgésico supra-aditivo ou sinérgico (Miranda et al.⁴⁷ 2006).

Em modelos animais de dor neuropática e inflamatória, há evidências de potencialização sinérgica entre opiáceos e AINEs (Malmberg e Yaksh⁴⁸ 1993, Maves et al.⁴⁹ 1994, Fletcher et al.⁵⁰ 1997, Lashbrook et al.⁵¹ 1999, Kroin et al.⁵² 2002, Deciga-Campos et al.⁵³ 2003, Lopez-Munoz et al.⁵⁴ 2004, Zelcer et al.⁵⁵ 2005).

Porém, esse sinergismo deve ser observado com cautela, pois, do ponto de vista clínico, a diferença na intensidade de dor foi de pequena magnitude e seus benefícios não superaram o maior número de efeitos adversos que ocorreram no grupo que usou a associação de analgésicos.

Os efeitos adversos do cetorolaco foram de intensidade leve e bem tolerados. É necessário considerar a possibilidade de complicações gastrointestinais. Porém, as associações entre o uso de cetorolaco e sangramentos gastrointestinais e no local da cirurgia são pequenas. No entanto, o risco associado com esse fármaco é maior e clinicamente importante quando o cetorolaco é usado em doses maiores, em indivíduos mais idosos, e por mais de cinco dias (Strom et al.⁵⁶ 1996). No grupo que usou a associação tramadol/paracetamol os efeitos adversos mais comuns (náusea, vômito e tontura) foram relatados, corroborando com Isiordia-Espinoza et al.⁵⁷ 2016 e Fricke et al.⁴⁴ 2002. Não houve efeitos adversos graves reportados para nenhum dos grupos de estudo.

O estudo 3 teve como objetivo criar um instrumento de medida que pudesse quantificar os desconfortos associados ao procedimento cirúrgico de pacientes submetidos a cirurgias

dento-alveolares (QCirDental).

O QCirDental proporcionou, a capacidade de mensurar e identificar de forma compreensível um conjunto amplo, porém convergente, de fatores relacionados ao desconforto em procedimentos cirúrgicos odontológicos. O questionário oferece a possibilidade de melhor interpretar os incômodos, percepções e sensações do paciente durante o procedimento cirúrgico bucal traduzindo-se numa alternativa de avaliação viável à qualidade dos cuidados e serviços oferecidos.

O processo de validação de medidas geralmente envolve uma série de passos conhecidos como validação de constructo (McDowell⁵⁸ 2006) que não aferem apenas a estrutura interna do instrumento, mas o modo como ele se relaciona com outros constructos tais como qualidade de vida ou dor. Desse modo, uma terceira etapa com o QCirDental está sendo realizada. Nessa terceira etapa, com amostragem superior a 300 sujeitos, será possível avaliar a relação entre diferentes constructos, além de garantir uma melhor formatação das dimensões do próprio instrumento. Além disso, o processo de validação deve incluir procedimentos cirúrgicos bucais de maior complexidade, o que oportunizará uma melhor caracterização da especificidade e sensibilidade do instrumento.

6 CONCLUSÕES

A revisão sistemática e meta-análise realizada no estudo 1 mostrou que há falta de evidências suficientes para concluir que o ceterolaco é mais eficaz que o tramadol na redução da intensidade da dor pós-operatória após a extração de terceiros molares inclusos.

Ambos os grupos do estudo 2, tanto o ceterolaco quanto a sua combinação com o tramadol 37,5mg/paracetamol 325mg mostraram um bom controle da dor após a extração dos terceiros molares inferiores inclusos. A diferença de dor foi pequena e não clinicamente relevante. A combinação do ceterolaco aos analgésicos, causou mais efeitos adversos e se compararmos os custos dos dois tratamentos, a prescrição da combinação ceterolaco e tramadol 37,5mg/paracetamol 325mg será mais onerosa para o paciente.

O estudo 3 permitiu a criação e validação de um instrumento de auto percepção de cirurgia bucal dento-alveolar (QCirDental), que revelou ser de excelente consistência interna, de fácil leitura e interpretação, compatível com uma adequada validade semântica e de conteúdo.

* REFERÊNCIAS

1. Ong CK, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry. *Periodontol* 2000. 2008; 46:143-64.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003; 97(2): 534-540, table of contents.
3. Malkawi Z, Al-Omiri MK, Khraisat A. Risk indicators of postoperative complications following surgical extraction of lower third molars. *Med Princ Pract*. 2011; 20(4):321-5. Epub 2011 May 11.
4. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367(9522): 1618-1625.
5. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016; 17(2): 131-157.
6. Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Aguirre-Banuelos P, Perez-Urizar J. Pre-emptive analgesic effect of tramadol after mandibular third molar extraction: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Jul;65(7):1315-20.
7. Paiva-Oliveira JG, Bastos PR, Cury Pontes ER, da Silva JC, Delgado JA, Oshiro-Filho NT. Comparison of the anti-inflammatory effect of dexamethasone and ketorolac in the extractions of third molars. *Oral Maxillofac Surg*. 2016; 20(2): 123-133.
8. Phillips C, White RP Jr, Shugars DA, Zhou X. Risk factors associated with prolonged recovery and delayed healing after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Dec;61(12):1436-48.
9. Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA. Extraction of impacted third molars. A longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 77(4): 341-343.
10. Ong CK and Seymour RA. Pathogenesis of postoperative oral surgical pain. *Anesth Prog*. 2003; 50(1): 5-17.
11. de Santana-Santos T, de Souza-Santos aA, Martins-Filho PR, da Silva LC, de Oliveira E Silva ED, Gomes AC. Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013; Jan 1;18(1):e65-70.
12. Seymour RA. and Walton JG. Pain control after third molar surgery. *Int J Oral Surg*. 1984; 13(6): 457-485.
13. Mehlich DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc*. 2002; 133(7): 861-871.
14. Ong KS and Tan JM. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 33(3): 274-278.
15. Bortoluzzi MC, Guollo A, Capella DL J. Pain levels after third molar surgical removal: an evaluation of predictive variables. *Contemp Dent Pract*. 2011 Jul 1;12(4):239-44.
16. Peixoto RF, dos Santos DHF, Menezes DPB, Araújo DD, Peixoto DF, da Silva JSP. Controle da Dor Pós-Operatória em Cirurgia Oral: Revisão de Literatura. Control of Postoperative Pain in Oral Surgery: Literature Review. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*. 2011; 15(4):465-470.

17. Fattah CMRS, Aranega AM, Leal CR, Martinho J, Costa AR. Controle da dor pós-operatória em cirurgia bucal: revisão de literatura. Control of postoperative pain in oral surgery: literature review. *Revista odontológica de Araçatuba*. 2005; v.26, n.2, p. 56-62, Julho/Dezembro.
18. 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*. 2015; Jun 8; 10(6):e0127611.
19. Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 298(3): 865-872.
20. Ortiz MI, Molina MA, Arai YC. and Romano CL. Analgesic drugs combinations in the treatment of different types of pain. *Pain Res Treat*. 2012; 2012: 612519.
21. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26(4): 257-264.
22. Daniels SE, Desjardins PJ, Talwalker S, Recker DP and Verburg KM. The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetaminophen after oral surgery. *J Am Dent Assoc*. 2002; 133(5): 611-621; quiz 625.
23. Ong KS, Seymour RA, Chen FG and Ho VC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 33(8): 771-776.
24. Vegas-Bustamante E, Micó-Llorens J, Gargallo-Albiol J, Satorres-Nieto M, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone injected into the masseter muscle following the surgical extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 37(3): 260-263.
25. López Carriches C, Martínez González JM, Donado Rodríguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11(5): E440-445.
26. Gutta R, Koehn CR, James LE.). Does ketorolac have a preemptive analgesic effect? A randomized, double-blind, control study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 71(12): 2029-2034.
27. Shah AV, Arun Kumar KV, Rai KK, Rajesh Kumar BP. Comparative evaluation of preemptive analgesic efficacy of intramuscular ketorolac versus tramadol following third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013; 12(2): 197-202.
28. dos Santos MRM, Sousa CS, Turrini RNT. Percepção dos pacientes submetidos à cirurgia ortognática sobre o cuidado pós-operatório. *Rev Esc Enferm USP*. 2012; 46(Esp):78-85 www.ee.usp.br/reeusp/
29. Reissmann DR, Semmusch J, Farhan D, Smeets R, Heiland M, Heydecke G. Development and validation of the Burdens in Oral Surgery Questionnaire (BiOS-Q). *Journal of Oral Rehabilitation*. 2013; 40; 780—787
30. Bortoluzzi M, Pinto MHB, Takahashi A, Ribeiro B, Martins LD, Martins, L. Desconfortos associados às cirurgias de extração dentária e construção de instrumento de medida (qcirdental). Parte I: impactos e consistência interna. *Ciência e Saúde Coletiva*. [periódico na internet] (2016/Jan). [Citado em 04/09/2017]. Está disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/desconfortos-associados-as-cirurgias-de-extração-dentaria-e-construção-de-instrumento-de-medida-qcirdental-parte-i-impactos-e-consistencia-interna/15472>.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;339:b2535.

32. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.
33. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4): 380-382.
34. Hupp JR, Ellis ER, Tucker MR. *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea*. 2009. Rio de Janeiro. 5ª edição. Elsevier Editora Ltda.
35. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1985 Dec;23(6):410-8.
36. Chaudhary PD, Rastogi S, Gupta P, Niranjanaprasad Indra B, Thomas R, Choudhury R. Pre-emptive effect of dexamethasone injection and consumption on post-operative swelling, pain, and trismus after third molar surgery. A prospective, double blind and randomized study. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015 Jan-Apr;5(1):21-7.
37. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005 Mar;100(3):757-73, table of contents.
38. Grant GM. and Mehlisch DR. Intranasal ketorolac for pain secondary to third molar impaction surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(5): 1025-1031.
39. Kamper SJ, Maher CG, Mackay G. Global rating of change scales: a review of strengths and weaknesses and considerations for design. *J Man Manip Ther*. 2009;17(3):163-70.
40. Todorovic VS, Vasovic M, Andric M, Todorovic L, Kokovic V. Efficacy of fentanyl transdermal patch in pain control after lower third molar surgery: A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Sep 1;21(5):e621-5.
41. Gopalraju P, Lalitha RM, Prasad K, Ranganath K. Comparative study of intravenous Tramadol versus Ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery- a prospective randomized study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Jul;42:629-33.
42. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001; 48(3):79-81.
43. Fricke JR, Jr., Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain*. 2004; 109(3):250-7.
44. Fricke JR, Jr., Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther*. 2002; 24(6):953-68.
45. Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther*. 2004; 26(7):1037-45.
46. Tuzuner Oncul AM, Yazicioglu D, Alanoglu Z, Demiralp S, Ozturk A, Ucok C. Postoperative analgesia in impacted third molar surgery: the role of preoperative diclofenac sodium, paracetamol and lornoxicam. *Med Princ Pract*. 2011;20(5):470-6.
47. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC. and Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain*. 2006; 121(1-2): 22-28.

48. Malmberg AB, Yaksh TL. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology*. 1993; 79(2): 270-281.
49. Maves TJ, Pechman PS, Meller ST, Gebhart GF. Ketorolac potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat. *Anesthesiology*. 1994; 80(5): 1094-1101.
50. Fletcher D, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology*. 1997; 87(2): 317-326.
51. Lashbrook JM, Ossipov MH, Hunter JC, Raffa RB, Tallarida RJ, Porreca F. Synergistic antiallodynic effects of spinal morphine with ketorolac and selective COX1- and COX2-inhibitors in nerve-injured rats. *Pain*. 1999; 82(1): 65-72.
52. Kroin JS, Buvanendran A, McCarthy RJ, Hemmati H, Tuman KJ. Cyclooxygenase-2 inhibition potentiates morphine antinociception at the spinal level in a postoperative pain model. *Reg Anesth Pain Med*. 2002; 27(5): 451-455.
53. Déciga-Campos M, López UG, Reval MI, López-Muñoz FJ. Enhancement of antinociception by co-administration of an opioid drug (morphine) and a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) in rats. *Eur J Pharmacol*. 2003; 460(2-3): 99-107.
54. López-Muñoz FJ, Díaz-Reval MI, Terrón JA, Déciga-Campos M. Analysis of the analgesic interactions between ketorolac and tramadol during arthritic nociception in rat. *Eur J Pharmacol*. 2004; 484(2-3): 157-165.
55. Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I, Pasternak DA, Pasternak GW. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res*. 2005; 1040(1-2): 151-156.
56. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H, Kimmel S, Carson JL. Parenteral Ketorolac and Risk of Gastrointestinal and Operative Site Bleeding: A Postmarketing Surveillance Study. *JAMA*. 1996; 275:376-82.
57. Isiordia-Espinoza MA, Pozos-Guillen A, Martinez-Rider R, Perez-Urizar J. Comparison of the analgesic efficacy of oral ketorolac versus intramuscular tramadol after third molar surgery: A parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016; 01; 21(5): e637-43.
58. McDowell, I. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires. Oxford University Press: 3rd Edition, 2006.

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA

**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA
ENVOLVENDO SERES HUMANOS – COEP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Nome do projeto: “Efetividade da analgesia do cetorolaco associado a uma combinação de analgésicos tramadol/paracetamol após cirurgia de terceiros molares inclusos: ensaio clínico randomizado e duplo-cego. ”

Pesquisador responsável: Luciana Dorochenko Martins

Nome do paciente: _____

Idade: _____ **R.G:** _____ **Telefone:** _____

Endereço: _____

Nós, Alessandra Reis, Marcelo Carlos Bortoluzzi e Luciana Dorochenko, responsáveis pela pesquisa estamos fazendo um convite para você participar como voluntário deste nosso estudo.

Esta pesquisa tem como finalidade comparar a efetividade da analgesia (perda da sensibilidade à dor) de um anti-inflamatório não esteroideal (cetorolaco de trometamina 10 mg) e da associação do cetorolaco com um analgésico opióide (tramadol 37,5mg/paracetamol 325 mg) em pacientes com necessidade de extração de terceiros molares inclusos. Este estudo vai avaliar quem é mais efetivo no controle da dor após as extrações, se é o cetorolaco ou o cetorolaco associado ao tramadol/paracetamol, porque os resultados destes fármacos serão comparados. Todos os pacientes receberão informações detalhadas sobre a técnica cirúrgica e possíveis complicações pós-operatórias, bem como um panfleto explicativo com informações referentes aos cuidados pós-operatórios.

Por se tratar de um procedimento cirúrgico de grande índice de sucesso, os riscos de algum problema durante e após a cirurgia tornam-se mínimos. Todos os pacientes receberão as medicações a serem testadas e também comprimidos de paracetamol 500 mg para tomar se ainda sentir dor após a cirurgia.

Solicitamos sua permissão para apresentar os resultados deste estudo em eventos na área da saúde e publicação em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, sua identidade será mantida em sigilo.

Esclarecemos que sua participação é voluntária, não estando obrigado (a) a fornecer informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pela pesquisadora. Todas as informações relacionadas ao tratamento e a pesquisa estarão ao seu inteiro dispor. Caso decida não participar do estudo ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrera nenhum dano, nem haverá modificação no atendimento que vem recebendo nessa instituição.

Nós estaremos a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa caso necessite de maiores informações sobre o presente estudo, favor ligar para a doutoranda Luciana Dorochenko Martins, através do fone (42) 9918-9813 ou

entrar em contato pelo e-mail: dorochenkoluciana@gmail.com, e/ou a pesquisadora responsável Dra. Alessandra Reis, através do telefone (42)3027-7898 ou entrar em contato pelo e-mail: reis_ale@hotmail.com. Qualquer reclamação ou recurso entre em contato com a secretaria da Comissão de Ética em Pesquisa (42) 3220-3108.

Consentimento

Eu, _____ li a descrição do estudo e, não havendo qualquer dúvida, concordo em participar da mesma. Estou ciente que receberei uma cópia deste documento e autorizo a liberação dos dados obtidos para apresentação em eventos e publicações científicas, desde que minha identidade seja protegida.

Ponta Grossa - PR _____, de _____ de 20 _____.

Assinatura do paciente

Prof. Dra. Alessandra Reis
Orientadora responsável

Prof. Dr. Marcelo Carlos Bortoluzzi
Co-orientador

Prof. Ms. Luciana Dorochenko Martins
Pesquisadora responsável

1º Via da Instituição; 2º via do sujeito da pesquisa.

Para entrar em contato com os pesquisadores:

Alessandra Reis: Fone: (42) (42)3027-7898 / Endereço: Av. Carlos Cavalcanti, 4748 – Bloco M, sala 52 B.

Luciana Dorochenko Martins: Fone: (42) 9918-9813/3224-0133/ Endereço: Rua Sete de Setembro, 466- ap-32.

Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UEPG - AV. Gen. Carlos Cavalcanti, 4748 CEP 84030-900 Bloco M, sala 100 Campus Uvaranas Ponta Grossa – PR. Fone: (42) 3220-3108 e-mail: seccoep@uepg.br ou coep@uepg.br.

APÊNDICE B - Instruções Pós-operatórias.

Instruções Pós-operatórias.

1- Cuidados com a ferida

- a) Morda firmemente a compressa de gaze até chegar em casa, então a remova com delicadeza.
- b) Não fume por no mínimo 12 horas, pois pode provocar sangramento e interferir na cicatrização.

2- Sangramento

- a) Algum sangramento fluirá normalmente da área da cirurgia. Você pode encontrar manchas de sangue no seu travesseiro pela manhã, é normal.
- b) Não fique cuspidando nem faça sucção por canudo, pois isto provoca sangramento.
- c) Se houver sangramento novamente, coloque uma gaze sobre a região da cirurgia e morda firmemente por 30 minutos.
- d) Mantenha a sua cabeça elevada em travesseiros ou sente-se em poltrona.

3- Desconforto

- a) Algum desconforto é normal após a cirurgia. Isto pode ser controlado, com os analgésicos prescritos.
- b) Tome o analgésico com um copo de água cheio ou com um pouco de alimento, se o medicamento provocar náusea.
- c) Não dirija nem tome bebidas alcoólicas se estiver usando analgésicos.

4- Dieta

- a) É importante ingerir grande quantidade de líquidos. Não beba com canudos.
- b) Alimentos frios e macios, como iogurte ou sorvete, podem ser mais confortáveis no primeiro dia e devem ser priorizados.

5- Higiene Oral

- a) Não faça bochechos nem escove os dentes nas primeiras 12 horas após a cirurgia.
- b) Após isto, bocheche suavemente com o medicamento da prescrição a cada 8 horas.
- c) Escove os dentes suavemente, mas evite a área da cirurgia.
- d) Limpe a área cirúrgica a partir do 2º dia levemente com gaze ou cotonete embebido em Periogard.

6- Edema

- a) Edema (inchaço) após a cirurgia é uma reação normal do organismo. Ele atinge seu pico máximo 48 horas após a cirurgia e dura de 3 a 5 dias.
- b) Alimentação fria no dia logo após a cirurgia (sorvetes, iogurtes, vitaminas, etc.) ajudam a evitar o edema, e torna a área mais confortável.
- c) Compressas com gelo devem ser realizadas nas primeiras 12 horas. (10 min. com gelo e 10 min. sem gelo).

7- Repouso

- a) Evite atividade intensa nas primeiras 24 horas após a cirurgia.

8- Equimose

- a) Podem ocorrer manchas arroxeadas na área da cirurgia e próxima dela. É uma resposta normal para algumas pessoas e não deve ser motivo de preocupação. Ela desaparecerá em 7 a 14 dias.

9- Trismo

- a) Após a cirurgia pode ocorrer rigidez muscular e dificuldade de abrir a boca. São reações normais que melhoraram de 5 a 10 dias.

10- Suturas

- a) As suturas devem ser removidas em cerca de 1 semana.

11- Telefone se:

- a) Tiver desconforto excessivo que não pode ser controlado com os analgésicos prescritos.
- b) Tiver sangramento que não possa ser controlado mordendo a compressa de gaze.
- c) Tiver aumento do edema após o 3º dia da cirurgia.
- d) Tiver febre.
- e) Tiver alguma dúvida ou pergunta. **Fones- 3224-0133(res.) / 99918-9813**

APÊNDICE C – Prontuário do Paciente

PACIENTE GERAL		
1) Nome:		
2) Fone:		
3) Endereço:		
4) Profissão:		
5) Data de nascimento:		
6) Idade em anos		
7) Sexo [] (a) masculino (b) feminino		8) Peso:
9) Altura:		
10) Etnia/ Cor da pele (auto referida) [] (a) branco (b) negro (c) índio (d) amarelo (e) mulato (f) outro:		11) Qual é seu nível de ansiedade ou tensão hoje, relacionado com a cirurgia: [] (a) leve/ baixo (b) médio (c) moderado (d) alto (e) muito alto
AValiação Sistêmica		
12) Tem doença sistêmica conhecida [] (a) sim (b) não		13) Se sim. Qual (auto referida):
14) Pressão arterial no dia da cirurgia [] (a) normotenso (b) hipertenso (c) hipotenso		15) Anotar PA:
16) Faz uso de medicamento diário [] (a) sim (b) não		17) Se sim qual:
18) Faz uso de anticoncepcional [] (a) sim (b) não Se MASCULINO (xx) não se aplica		19) Está menstruada [] (a) sim (b) não Se MASCULINO (xx) não se aplica
HÁBITOS		
20) Tabagista [] (a) sim (b) não		21) Se sim [] (a) Menos de 10 cigarros ao dia (b) até 20 cigarros ao dia (c) mais de 20 cigarros ao dia (xx) não se aplica
22) Consome bebidas alcoólicas (a) sim (b) não		23) Se sim, com que frequência: (a) diariamente (b) até três vezes por semana (c) mais de três vezes por semana (xx) não se aplica
DADOS DA 1ª CIRURGIA		
24) Dia: [____/____/20____]	25) Horário: Início: [____:____]h Fim: [____:____]h	26) Tempo de duração: [____:____] horas

27) Antibiótico: [] (a) Amoxicilina (b) Clindamicina (c) Eritromicina (d) Outro	28) Dose de antibiótico pré-operatório: [] (a) 1 g (b) 2 g (c) 600 mg (d) Outro	29) Grupo: [] (a) Grupo A (b) Grupo B 30) Horário de administração (1ª dose): [____]:[____]h
31) Anestésico utilizado: [] (a) Lidocaína 2% c/ adrenalina (b) Prilocaína 3% c/ felipressina (c) Mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000		32) Número de tubetes: [] (a) 1 (b) 2 (c) 3 (d) 4 ou mais
33) Elementos a serem extraídos: [] (a) 38 (b) 48 (c) 18 e 48 (d) 28 e 38		34) Posição dos elementos segundo Pell e Gregory: [] (a) Classe A (b) Classe B (c) Classe C
35) Posição dos elementos segundo Winter: [] (a) Mesioangulado (b) Distoangulado (c) Vertical (d) Horizontal		36) Posição dos elementos segundo Pell e Gregory: [] (a) Classe I (b) Classe II (c) Classe III
37) Realizou retalho cirúrgico [] (a) sim (b) não		38) Realizou osteotomia [] (a) sim (b) não
39) Se sim, realizou osteotomia [] (a) realizou osteotomia com alta rotação (b) realizou osteotomia com baixa rotação (c) usou ambas, alta e baixa rotação para a osteotomia (xx) não se aplica/ não realizou osteotomia		40) Fez odontosecção [] (a) sim (b) não
41) O cirurgião encontrou dificuldade técnica ou de habilidade [] (a) sim (b) não		42) Complicações trans-operatórias [] (a) sim (b) não
43) Se teve complicações trans-operatórias qual: [] (a) fratura de raiz (b) fratura de tábua óssea (tuberosidade, tábua, etc) (c) dilaceração de tecido mole (d) erro de execução do planejamento cirúrgico (e) outro (cite) _____ (xx) não se aplica		44) Se teve complicações pós-operatórias qual: [] (a) alveolite (b) deiscência de sutura (c) hemorragia (d) edema (e) dor (f) trismo (g) lesão nervosa (h) infecção (xx) não se aplica
Avaliação da DOR – 1ª Cirurgia		
45) EVA imediatamente após a cirurgia: [_____]cm	46) EVA 3h: [_____] cm	
47) EVA 6 h: [_____] cm	48) EVA 9h: [_____] cm	
49) EVA 12 h: [_____] cm	50) EVA 24h: [_____] cm	

51) EVA 48 h: [] cm		
52) Número de comprimidos analgésicos consumidos (resgate): [] comprimidos		
53) Avaliação do efeito global [] (a) Ruim (b) Razoável (c) Bom (d) Muito bom (e) Excelente		
54) Efeitos adversos [] (a) Nenhum efeito colateral (b) Tontura (c) Náusea (d) Vômito (e) Dor estomacal ou outros desconfortos gastrointestinais (f) Dor de cabeça (g) Outros efeitos		
55) Informações adicionais da 1ª cirurgia:		
DADOS DA 2ª CIRURGIA		
56) Dia: []/[]/20[]	57) Horário: Início: []:[]h Fim: []:[]h	58) Tempo de duração: []:[] horas
59) Antibiótico: [] (a) Amoxicilina (b) Clindamicina (c) Eritromicina (d) Outro	60) Dose de antibiótico pré-operatório: [] (a) 1 g (b) 2 g (c) 600 mg (d) Outro	61) Grupo: [] (a) Grupo A (b) Grupo B
		62) Horário de administração (1ª dose): []:[]h
63) Anestésico utilizado: [] (a) Lidocaína 2% c/ adrenalina (b) Prilocaína 3% c/ felipressina (c) Mepivacaína 2% com adrenalina 1:100.000		64) Número de tubetes: [] (a) 1 (b) 2 (c) 3 (d) 4 ou mais
65) Elementos a serem extraídos: [] (a) 38 (b) 48 (c) 18 e 48 (d) 28 e 38		66) Posição dos elementos segundo Pell e Gregory: [] (a) Classe A (b) Classe B (c) Classe C

67) Posição dos elementos segundo Winter: [] (a) Mesioangulado (b) Distoangulado (c) Vertical (d) Horizontal	68) Posição dos elementos segundo Pell e Gregory: [] (a) Classe I (b) Classe II (c) Classe III
69) Realizou retalho cirúrgico [] (a) sim (b) não	70) Realizou osteotomia [] (a) sim (b) não
71) Se sim, realizou osteotomia [] (a) realizou osteotomia com alta rotação (b) realizou osteotomia com baixa rotação (c) usou ambas, alta e baixa rotação para a osteotomia (xx) não se aplica/ não realizou osteotomia	72) Fez odontosecção [] (a) sim (b) não
73) O cirurgião encontrou dificuldade técnica ou de habilidade [] (a) sim (b) não	74) Complicações trans-operatórias [] (a) sim (b) não
75) Se teve complicações trans-operatórias qual: [] (a) fratura de raiz (b) fratura de tábua óssea (tuberosidade, tábua, etc) (c) dilaceração de tecido mole (d) erro de execução do planejamento cirúrgico (e) outro (cite) _____ (xx) não se aplica	76) Se teve complicações pós-operatórias qual: [] (a) alveolite (b) deiscência de sutura (c) hemorragia (d) edema (e) dor (f) trismo (g) lesão nervosa (h) infecção (xx) não se aplica
Avaliação da DOR – 2ª Cirurgia	
77) EVA imediatamente após a cirurgia: []	78) EVA 3h: [] cm
79) EVA 6 h: [] cm	80) EVA 9h: [] cm
81) EVA 12 h: [] cm	82) EVA 24h: [] cm
83) EVA 48 h: [] cm	
84) Número de comprimidos analgésicos consumidos (resgate): [] comprimidos	
85) Avaliação do efeito global [] (a) Ruim (b) Razoável (c) Bom (d) Muito bom (e) Excelente	

86) Efeitos adversos []

- (a) Nenhum efeito colateral
- (b) Tontura
- (c) Náusea
- (d) Vômito
- (e) Dor estomacal ou outros desconfortos gastrointestinais
- (f) Dor de cabeça
- (g) Outros efeitos

87) Informações adicionais da 2ª cirurgia:

APÊNDICE D – Diário do paciente

DIÁRIO DO PACIENTE

Nome do paciente: _____ Lado operado: _____ Grupo: _____

DESFECHOS:

1. Anote o horário que acabou a anestesia (não "formiga" mais) ____:____

2. Após terminado o efeito da anestesia, o que você sentiu?

() Não estou sentindo dor.

() Estou sentindo certo desconforto, mas não vou tomar remédio para dor.

() A dor está incomodando. Vou tomar um comprimido para dor.

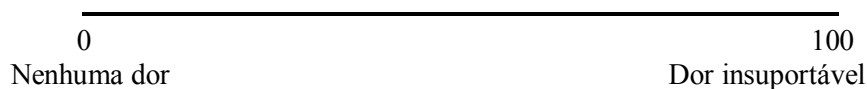
() Estou sentindo muita dor. Vou tomar o remédio para dor e senão passar a dor, vou avisar o dentista.

3. INTENSIDADE DA DOR: ANOTAR NA ESCALA A INTENSIDADE DA DOR – marque com um traço vertical, um ponto da escala para expressar o grau da intensidade da sua dor.

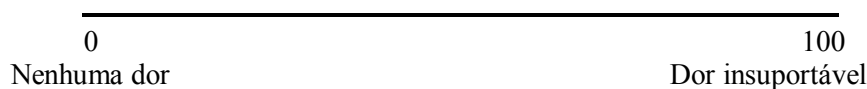
Se estiver dormindo no período, anote ao acordar colocando a hora na ficha

Zero indica (nenhuma dor) e 100 (maior dor possível)

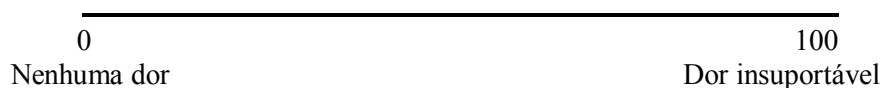
DOR 1: imediatamente após a cirurgia. _____



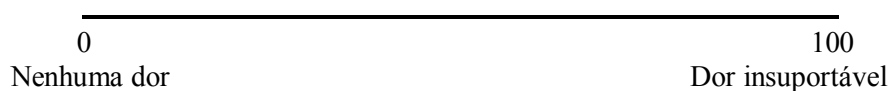
DOR 2: 3 horas após a cirurgia. _____



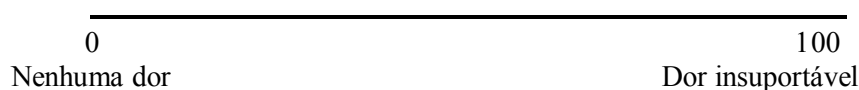
DOR 3: 6 horas após a cirurgia. _____



DOR 4: 9 horas após a cirurgia. _____



DOR 5: 12 horas após a cirurgia. _____



DOR 6: 24 horas após a cirurgia. _____

0 100

Nenhuma dor Dor insuportável

DOR 7: 48 horas após a cirurgia. _____

0 100

Nenhuma dor Dor insuportável

4. O TEMPO MÉDIO PARA A MEDICAÇÃO DE RESGATE

QUAL FOI A HORA QUE você precisou tomar o primeiro comprimido de medicação resgate (paracetamol 500 mg)?

Anote na escala a intensidade da dor que você sentiu neste momento. _____

0 100

Nenhuma dor Dor insuportável

Se estiver dormindo no período, anote ao acordar.

5. CONSUMO TOTAL DE ANALGÉSICO (paracetamol)

Quantidade total de comprimidos de paracetamol consumida durante o período de avaliação (48 h).

Anote o dia e a hora em que você tomou o paracetamol na tabela abaixo:

Dia	Hora	Quantidade

Não tome mais do que 5 comprimidos, em doses fracionadas, em um período de 24 horas.

Se a dor for muito intensa neste período, por favor me chame pelo fone (42) 9918-9813.

1º dia:

Intensidade da dor no 1º comprimido de analgésico resgate



Intensidade da dor no 2º comprimido de analgésico resgate



Intensidade da dor no 3º comprimido de analgésico resgate

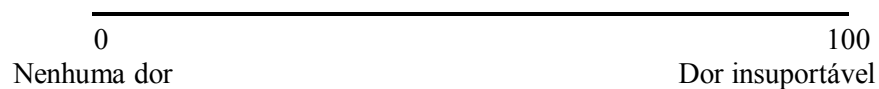


Intensidade da dor no 4º comprimido de analgésico resgate



2º dia:

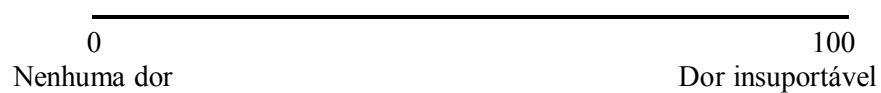
Intensidade da dor no 1º comprimido de analgésico resgate



Intensidade da dor no 2º comprimido de analgésico resgate



Intensidade da dor no 3º comprimido de analgésico resgate



Intensidade da dor no 4º comprimido de analgésico resgate



6. AVALIAÇÃO DO EFEITO GLOBAL: 48 horas após a cirurgia

Fornecer uma percepção global da experiência de dor em uma escala categórica de 5 pontos durante a visita de avaliação pós-cirúrgica **48 h após a cirurgia**.

O que você achou deste tratamento para a dor, empregado nesta cirurgia?

Você deve selecionar uma das opções abaixo:

Ruim	☐ 0
Razoável	☐ 1
Bom	☐ 2
Muito bom	☐ 3
Excelente	☐ 4

7. EFEITOS ADVERSOS.

Assinalar com um X, se sentiu algum dos efeitos adversos depois de tomar as medicações:

EFEITOS ADVERSOS:	
a. Nenhum efeito colateral	
b. Tontura	
c. Náusea	
d. Vômito	

e. Dor estomacal ou outros desconfortos gastrointestinais	
f. Dor de cabeça	
g. Outros efeitos, relatar abaixo	

APÊNDICE E – Questionário QCirDental

QUESTIONÁRIO DE AUTO-PERCEPÇÃO DE CIRURGIA BUCAL DENTO-ALVEOLAR (QCirDental)

Nome: _____

Tente classificar o **que mais lhe INCOMODOU** durante a cirurgia em sua boca, conforme a pergunta.

USE A ESCALA, e selecione um número que melhor corresponde como você se sentiu.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Não incomodou nada ou a pergunta não se aplica para minha cirurgia										Incomodou muito/ demais ou um absurdo

		Nota
1. Eu me senti nervoso durante a cirurgia	E isso me incomodou	1.
2. Os comentários que os cirurgiões ou auxiliares fizeram durante a minha cirurgia		2.
3. Os líquidos e sangue na minha boca		3.
4. A impressão que eu tive dos machucados na minha boca		4.
5. Eu tive medo da anestesia		5.
6. A dor que eu senti durante a anestesia		6.
7. A dor que eu senti durante a cirurgia		7.
8. Os barulhos dos instrumentos		8.
9. O tempo que a cirurgia levou		9.
10. A falta de explicação do que estava acontecendo durante a cirurgia		10.
11. A falta de delicadeza ou cuidado do cirurgião para comigo durante a cirurgia		11.
12. Eu me senti indignado durante a cirurgia (por qualquer motivo relacionado)		12.
13. A dificuldade do cirurgião para terminar a cirurgia		13.
14. Durante a minha cirurgia, senti a minha privacidade invadida		14.
15. O lugar, o ambiente		15.
16. Os cheiros diferentes		16.
17. Os materiais ou instrumentos que colocaram na minha boca		17.
18. Eu me senti angustiado durante a cirurgia		18.
19. A falta de explicações após terminar a cirurgia		19.
20. A sensação de ter perdido meu(s) dente(s)		20.

Você faria algum outro comentário:

ANEXO A – Registro Prospero

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Review title and timescale

- 1 **Review title**
Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.
Is Ketorolac as effective as tramadol to reduce postoperative pain after impacted third molars surgery in adults? A systematic review and meta-analysis.
- 2 **Original language title**
For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.
O cetorolaco é tão eficaz quanto o tramadol na redução de dor pós-operatória após cirurgia de terceiros molares indusos de adultos? Uma revisão sistemática e metanálise.
- 3 **Anticipated or actual start date**
Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.
08/03/2016
- 4 **Anticipated completion date**
Give the date by which the review is expected to be completed.
13/12/2016
- 5 **Stage of review at time of this submission**
Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started ☒

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

Review team details

- 6 **Named contact**
The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.
LUCIANA DOROCHENKO MARTINS
- 7 **Named contact email**
Enter the electronic mail address of the named contact.
dorochenkoluciana@gmail.com
- 8 **Named contact address**
Enter the full postal address for the named contact.
RUA SETE DE SETEMBRO 468 AP32
- 9 **Named contact phone number**
Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.
554299189813
- 10 **Organisational affiliation of the review**

Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Website address:

11 Review team members and their organisational affiliations

Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Professor	LUCIANA	DOROCHENKO	Universidade Estadual de Ponta Grossa
		MARTINS	
Dr	Marcia	REZENDE	Universidade Estadual de Ponta Grossa
Professor	ALESSANDRA	REIS	Universidade Estadual de Ponta Grossa
Professor	ALESSANDRO	LOGUERCIO	Universidade Estadual de Ponta Grossa
Professor	ANA CLAUDIA	CHIBINSKI	Universidade Estadual de Ponta Grossa

12 Funding sources/sponsors

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

None

13 Conflicts of interest

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

Are there any actual or potential conflicts of interest?

None known

14 Collaborators

Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
-------	------------	-----------	----------------------

Review methods

15 Review question(s)

State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.

Is Ketorolac more effective in reducing the intensity of postoperative pain after surgery of included third molar in adults compared to tramadol?

16 Searches

Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

To identify trials to be included for this review, we will search on the electronic databases MEDLINE via PubMed, Scopus, Web of Science, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS), Brazilian Library in Dentistry (BBO) and Cochrane Library. We will hand-search the reference lists of all primary studies for additional relevant publications and the related articles link of each primary study in the PubMed database without restrictions to publication date or languages. No restrictions will be placed on the publication date or languages, and all relevant studies will be translated and reviewed. We will search the abstracts of the annual conference of the International Association for Dental Research (IADR) and their regional divisions (1990–2016) and will get in touch with authors of relevant abstracts for further information. We will explore the grey literature using the database System for Information on Grey literature in Europe (SIGLE), and dissertations and theses using the ProQuest Dissertations and Theses Fulltext database, as well as the Periódicos Capes Theses database. To locate unpublished and ongoing trials related to the review question, we will search the following clinical trials registry: Current Controlled Trials (www.controlledtrials.com), International Clinical trials registry platform (<http://apps.who.int/trialsearch/>), the ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), Rebec www.rebec.gov.br, and EU

Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>). The search strategy will be appropriately modified for each database and performed by two reviewers to identify eligible studies. Full text versions of the papers that appeared to meet the inclusion criteria will be retrieved for further assessment and data extraction.

- 17 **URL to search strategy**
If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.
No

I give permission for this file to be made publicly available
Yes
- 18 **Condition or domain being studied**
Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.
Pain intensity after third molars surgery in adults.
- 19 **Participants/population**
Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.
Inclusion criteria: Adult patients with impacted third molars in need of surgery. Exclusion criteria: Patients who make continue use of anti-inflammatory drugs.
- 20 **Intervention(s), exposure(s)**
Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed
Administration of ketorolac for the treatment/prevention of postoperative pain after surgery of impacted third molars.
- 21 **Comparator(s)/control**
Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).
Administration of tramadol for the treatment/prevention of postoperative pain after surgery of impacted third molars.
- 22 **Types of study to be included initially**
Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.
Randomized controlled trials that compared ketorolac vs. tramadol for treatment/prevention of postoperative pain after impacted third molar surgery included. We will include only parallel or cross-over clinical trials in humans. Non-controlled clinical trials, editorial letters, pilot studies, such as case reports and case series will be excluded.
- 23 **Context**
Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.
Randomized clinical trials (full-text articles or abstracts published in dental meetings).
- 24 **Primary outcome(s)**
Give the most important outcomes.
Pain intensity in different pain scales (VAS, NRS, Heft Parker, etc) during the first 24 hours after surgery. Data will be grouped in similar timing measures and pain scales.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 25 **Secondary outcomes**
List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.
Pain relief in different pain scales (as reported above); time to first rescue analgesic drug in hours; Total amount of analgesics consumed in mg or number or capsules.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 26 **Data extraction, (selection and coding)**
Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers

involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

Articles will be selected by title and abstracts according to the previously described search strategy. Articles that appear in more than one database will be considered only once. Full-text articles will also be obtained when the title and abstract have insufficient information to make a clear decision. Subsequently, two reviewers will classify those which met the inclusion criteria. To handle with such a large number of studies, we will use a study ID for each eligible study, combining first author and year of publication. Any disagreement between the reviewers over the eligibility of particular studies will be resolved through discussion with a third reviewer.

27 Risk of bias (quality) assessment

State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

Quality assessments of the selected trials will be evaluated by three independent reviewers (L.D.M., M.R.), using the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials (Higgins et al. 2011). The assessment criteria contain six items: sequence generation, allocation concealment, blinding of the outcome assessors, incomplete outcome data, selective outcome reporting, and other possible sources of bias. During data selection and quality assessment, any disagreements between the reviewers will be solved through discussion, and if needed, by consulting a fourth reviewer (A.R.). The quality assessment will be pilot tested using a sample of study reports to ensure that the criteria will be consistent to the research question. We will consider three out (sequence generation, allocation concealment, blinding) of the six domains in the Cochrane risk of bias tool as key domains for the assessment of the risk of bias. At the study level, studies will be judged at 'low' risk of bias if there are adequate sequence generation, allocation concealment and blinding (operators and participants). If one or the two of these criteria is not adequate, the study will be considered at 'high' risk of bias. When the study is judged as 'unclear' in their key domains, we will try to contact the authors to obtain more information to allow a definitive 'low' or 'high' risk.

28 Strategy for data synthesis

Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.

The extracted data will be analyzed using Revman (Review Manager version 5.3 software, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). Data from eligible studies will be either dichotomous (need of rescue anesthesia) or continuous (pain intensity, pain relief, time to first rescue analgesic, amount of analgesics consumed). Only studies classified at 'low' risk of bias in the key domains will enter into the meta-analysis. The outcomes will be summarized by calculating the Hedge's g standardized mean difference (continuous data) and the risk ratio (dichotomous data). For both summary measures, the 95% confidence interval (CI) will be calculated.

29 Analysis of subgroups or subsets

Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.

Depending on the number of included studies, subgroup analysis will be performed to evaluate: • Whether or not the outcomes differ if the drug was administered pre- or postoperatively. • Whether or not the outcomes differ depending on the type administration of ketorolac (sublingual, intramuscular or endovenous) • Whether or not the outcomes differ depending on the dosage of the medicines (low and high dosages).

Review general information

30 Type of review

Select the type of review from the drop down list.
Intervention

31 Language

Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.

English, Arabic, Bulgarian, Chinese-HK, Chinese-Simplified, Chinese-Trad, Croatian, Czech, Danish, Dutch, Estonian, Finnish, French, German, Greek, Hebrew, Hungarian, Italian, Japanese, Korean, Latvian, Lithuanian, Norwegian, Polish, Portuguese-Brazil, Portuguese-Local, Romanian, Russian, Serbian, Slovak, Slovenian, Spanish, Swedish, Thai, Turkish, Ukrainian

Will a summary/abstract be made available in English?

Yes

- 32 **Country**
 Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.
 Brazil
- 33 **Other registration details**
 Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.
 Not applicable.
- 34 **Reference and/or URL for published protocol**
 Give the citation for the published protocol, if there is one.
 No
- Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.
- I give permission for this file to be made publicly available
 Yes
- 35 **Dissemination plans**
 Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.
 Publication as an article in a peer-reviewed journal
- Do you intend to publish the review on completion?
 Yes
- 36 **Keywords**
 Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)
 Impacted third molar surgery
- Ketorolac
- Tramadol
- 37 **Details of any existing review of the same topic by the same authors**
 Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.
 The authors do not have an existing review on this topic
- 38 **Current review status**
 Review status should be updated when the review is completed and when it is published.
 Ongoing
- 39 **Any additional information**
 Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.
 None.
- 40 **Details of final report/publication(s)**
 This field should be left empty until details of the completed review are available.
 Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.
 None.
- Give the URL where available.

ANEXO B – Avaliação risco de viés

Table 8.5.a The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

Domain	Description	Review authors' judgement
Sequence generation.	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Was the allocation sequence adequately generated?
Allocation concealment.	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Was allocation adequately concealed?
Blinding of participants, personnel and outcome assessors <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Was knowledge of the allocated intervention adequately prevented during the study?
Incomplete outcome data <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Were incomplete outcome data adequately addressed?
Selective outcome reporting.	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting?
Other sources of bias.	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Was the study apparently free of other problems that could put it at a high risk of bias?

ANEXO C – COEP – Estudo 2

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Efetividade da analgesia do cetorolaco associado a uma combinação de analgésicos tramadol/paracetamol após cirurgia de terceiros molares inclusos: ensaio clínico randomizado e duplo-cego.

Pesquisador: Alessandra Reis

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47323015.7.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.449.613

Apresentação do Projeto:

O objetivo deste estudo clínico randomizado, duplo-cego de delineamento cruzado é comparar a efetividade da analgesia de um anti-inflamatório não esteroideal (cetorolaco de trometamina 10 mg) e da associação do cetorolaco com uma combinação opióide atípica de dose fixa administrada por via oral tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg em pacientes com necessidade de extração de terceiros molares inclusos. Um total de 51 voluntários com idade entre 18 a 35 anos possuindo dois terceiros molares inferiores serão selecionados. Em um dos dentes, os pacientes receberão o cetorolaco 10 mg via sublingual e capsulas placebo para administração via oral. No outro dente, os pacientes receberão o cetorolaco 10 mg via sublingual mais a combinação tramadol/paracetamol. As cirurgias serão realizadas com um intervalo de 1 mês. A eficácia analgésica será avaliada com base no desfecho primário da intensidade da dor através da escala VAS 0-100. Os seguintes desfechos secundários também serão avaliados: tempo médio para a medicação de resgate, consumo total de analgésicos, avaliação da percepção do efeito global, avaliação dos efeitos adversos

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 1.449.613

do medicamento e avaliação da auto-percepção da cirurgia bucal dento-alveolar. Os dados dos dois grupos serão comparados através de análise estatística apropriada

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar a intensidade de dor após cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos usando o cetorolaco via sublingual e o cetorolaco via sublingual associado a uma combinação de analgésicos tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg.

Objetivo Secundário:

1. Comparar o risco absoluto de dor após cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos usando o cetorolaco via sublingual e o cetorolaco via sublingual associado a uma combinação de analgésicos tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg.
2. Comparar o tempo médio para início da medicação resgate após cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos usando o cetorolaco via sublingual e o cetorolaco via sublingual associado a uma combinação de analgésicos tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg.
3. Comparar a quantidade de cápsulas da medicação resgate usada pelos participantes após cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos usando o cetorolaco via sublingual e o cetorolaco via sublingual associado a uma combinação de analgésicos tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg.
4. Comparar a percepção do efeito global após cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos usando o cetorolaco via sublingual e o cetorolaco via sublingual associado a uma combinação de analgésicos tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg.
5. Comparar a frequência dos efeitos adversos do medicamento após cirurgia de terceiros molares inferiores inclusos usando o cetorolaco via sublingual e o cetorolaco via sublingual associado a uma combinação de analgésicos tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg.
6. Avaliar a auto-percepção da cirurgia bucal dento-alveolar (QCirDental, instrumento que avalia os incômodos, percepções e sensações do paciente durante o procedimento cirúrgico bucal).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Apesar de termos estabelecido critérios de exclusão para a seleção dos pacientes, existe um

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.

Bairro: Uvaranas

CEP: 84.030-900

UF: PR

Município: PONTA GROSSA

Telefone: (42)3220-3108

E-mail: coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 1.449.613

pequeno e teórico (3 a 9%) risco de algum dos indivíduos estudados apresentarem uma reação alérgica à formulação dos fármacos utilizados neste ensaio clínico, porém sem maiores riscos quando compararmos com outros agentes utilizados no atendimento odontológico de rotina.

Benefícios:

Todos os participantes receberão instruções para promoção de saúde bucal. As técnicas e os produtos que serão utilizados neste estudo são utilizados rotineiramente na prática odontológica e médica de maneira segura. Os procedimentos cirúrgicos serão executados sem custo para o paciente e o mesmo também receberá os medicamentos usados na pesquisa de forma gratuita. O monitoramento dos voluntários durante todo o período de experimentação clínica será realizado pelos pesquisadores responsáveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A hipótese a ser testada será de que a administração do cetorolaco de trometamol associado ao tramadol/paracetamol será mais efetivo na redução da intensidade da dor pós operatória do que a administração de apenas o cetorolaco em pacientes com necessidade de extração de terceiros molares inferiores inclusos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em anexo e de acordo com as normas

Recomendações:

Solicita-se que seja realizado o relatório final via plataforma brasil para evitar pendências com a Propesp ou com a Coep.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovada a solicitação de emenda

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_665193	10/03/2016		Aceito

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG**



Continuação do Parecer: 1.449.613

Básicas do Projeto	E1.pdf	14:43:18		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto2.pdf	10/03/2016 12:55:50	LUCIANA DOROCHENKO MARTINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	4Projeto.docx	10/03/2016 12:55:12	LUCIANA DOROCHENKO MARTINS	Aceito
Outros	INSTRUMENTODEPESQUISA.docx	09/03/2016 10:38:01	LUCIANA DOROCHENKO MARTINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEprojeto2.docx	09/03/2016 10:36:24	LUCIANA DOROCHENKO MARTINS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PONTA GROSSA, 14 de Março de 2016

**Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenador)**

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvarararas, Bloco M, Sala 100.
Bairro: Uvarararas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

ANEXO D – Registro REBEC

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

The screenshot shows the top section of the REBEC website. It features a green header with the logo 'REGISTRO BRASILEIRO DE Ensaios Clínicos' and the text 'Saúde Ministério da Saúde'. On the right, there are user login fields for 'USUÁRIO' (55668330982), 'SUBMISSÕES' (001), and 'PERMISSÕES' (000), along with links for 'Perfil', 'SAIR', and a power icon. Below the header is a navigation bar with links for 'NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO', a search bar with a 'Buscar ensaios' button, and a 'BUSCA AVANÇADA' link. At the bottom of the navigation bar, there is a breadcrumb trail: 'HOME / ENSAIOS REGISTRADOS /'.

RBR-3phy2q

Efetividade da analgesia do cetorolaco associado a uma combinação de analgésicos tramadol/paracetamol após cirurgia de terceiros molares inclusos: ensaio clínico randomizado e duplo-cego

Data de registro: 4 de Julho de 2015 às 19:01

Last Update: 24 de Ago. de 2016 às 14:35

Tipo do estudo:

Intervenções

Título científico:

PT-BR	EN
Efetividade da analgesia do cetorolaco associado a uma combinação de analgésicos tramadol/paracetamol após cirurgia de terceiros molares inclusos: ensaio clínico randomizado e duplo-cego	Analgesic effectiveness of oral ketorolac associated with a combination of analgesics tramadol/acetaminophen after impacted third molars surgery: randomized and double-blind clinical trial

Identificação do ensaio

Número do UTN: U1111-1171-8784

Título público:

PT-BR	EN
Efeito do anti-inflamatório cetorolaco associado a uma combinação de analgésicos tramadol/paracetamol após cirurgia de terceiros molares inclusos	ketorolac antinflammatory effect associated with a combination of analgesic tramadol/acetaminophen after third molars surgery

Acrônimo científico:

Acrônimo público:

Identificadores secundários:

Número do CAAE: 47323015.7.0000.0105

Orgão emissor: Plataforma Brasil

Número do Parecer do CEP: 1.449.613

Orgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Patrocinadores

Patrocinador primário: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Saúde
Ministério da Saúde

REGISTRO BRASILEIRO DE
Ensaios Clínicos

USUÁRIO: 55668330982 SUBMISSÕES: 001 PRODUÇÕES: 000 Perfil Painel SAIR

PT | ES | EN

NOTÍCIAS | SOBRE | AJUDA | CONTATO

BUSCA AVANÇADA

[HOME](#) / SUBMISSÕES

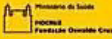
Enviar um novo ensaio clínico

Escolha uma das formas abaixo para enviar um novo ensaio clínico:

[Completando o formulário de submissão.](#)[Enviar um arquivo XML.](#)**Suas submissões**

**NOVA
SUBMISSÃO**

Data de criação	+	Título da Submissão	+	Situação	-
2015/07/04 15:01		Eficiência da analgesia do cefetoridona associado a uma combinação de analgésicos tramadol/paracetamol após cirurgia de... (Atualizar)		aprovado	



OpenTrials v1.2

ANEXO E – COEP – Estudo 3

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AUDITORIA EM CIRURGIA BUCAI: INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS E DESCONFORTOS ASSOCIADOS AS CIRURGICAS DE EXTRAÇÃO DENTÁRIA

Pesquisador: Marcelo Carlos Bortoluzzi

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 35061214.5.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 792.982

Data da Relatoria: 04/09/2014

Apresentação do Projeto:

Para realizar cirurgias bucais o dentista tipicamente viola a mucosa e expõe os tecidos duros da boca, propiciando que micro-organismos tais como bactérias, fungos e vírus contaminem os tecidos expostos ao ambiente bucal. Embora classificados como procedimentos simples ou de rotina em clínicas odontológicas, as extrações dentárias não são procedimentos livres de riscos de complicações pós-operatórias e estas,

uma vez estabelecidas, podem trazer graves consequências aos pacientes incluindo dano permanente às estruturas anatômicas com eventual redução das funções normais ou evoluir para a morte do paciente. Este estudo classifica-se por ser de coorte observacional e tem por objetivo auditar as cirurgias de extração dentária realizadas nas clínicas de cirurgia da UEPG com o intuito de conhecer as prevalências de complicações pós-operatórias pós-extrações dentárias além de conhecer os principais motivos de desconforto para o paciente no transcorrer da cirurgia, através de uma coleta minuciosa e sistemática de informações concernentes ao estado de saúde do hospedeiro, de hábitos, das condições bucais, do desenvolvimento do procedimento cirúrgico, prescrições e, finalmente, do desfecho do tratamento.

Os pacientes serão selecionados conforme a indicação de extração dentária conforme os critérios vigentes, ou seja, por indicação por irrecuperabilidade do dente por razões de carie ou doença

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.

Bairro: Uvaranas

CEP: 84.030-900

UF: PR

Município: PONTA GROSSA

Telefone: (42)3220-3108

E-mail: coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 792.982

periodontal, por indicação protética, por indicação ortodôntica ou por associação a patologias.

Os pacientes serão entrevistados no período peri-operatório e pós-operatório imediato e tardio, com o objetivo de checagem das complicações e para conhecer os desconfortos do procedimento cirúrgico. A equipe de estudantes envolvidas serão questionados quanto a questões do desenvolvimento da terapia cirúrgica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Este estudo tem por objetivo auditar as cirurgias de extração dentária realizadas nas clínicas de cirurgia da UEPG com o intuito de conhecer as prevalências de complicações pós-operatórias pós-extrações dentárias além de conhecer os principais motivos de desconforto para o paciente no transcurso da cirurgia.

Objetivo Secundário:

1. Conhecer a prevalência de alveolite seca. 2. Conhecer a prevalência de infecção alveolar. 3. Conhecer a prevalência, a intensidade e a duração da dor pós-operatória. 4. Conhecer os principais motivos de desconforto ou queixas do paciente no período trans-cirúrgico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa tem caráter observacional, portanto não há riscos associados a pesquisa em si. Os riscos estão associados ao tratamento cirúrgico e suas complicações.

Benefícios:

Não se espera benefício direto da pesquisa, entretanto, o conhecimento de fatores de risco poderá beneficiar no sentido de prevenção de desenvolvimento de futuros procedimentos cirúrgicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto exequível. Metodologia compatível com os objetivos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: Adequada.

TCLE: reescrito.

Instrumentos (questionários): Anexados e adequados aos objetivos. Não ofendem nenhum princípio ético.

Recomendações:

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.

Bairro: Uvaranas

CEP: 84.030-900

UF: PR

Município: PONTA GROSSA

Telefone: (42)3220-3108

E-mail: coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 792.982

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PONTA GROSSA, 16 de Setembro de 2014

Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenador)

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 100.
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br