

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Jiordanne Araújo Diniz

Eficácia da coadministração de pregabalina e dexametasona na analgesia multimodal preemptiva, sedação e redução da ansiedade nas cirurgias de terceiros molares

Recife – PE

2020

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Jiordanne Araújo Diniz

Eficácia da coadministração de pregabalina e dexametasona na analgesia multimodal preemptiva, sedação e redução da ansiedade nas cirurgias de terceiros molares

Projeto de pesquisa apresentado à Faculdade de Odontologia de Pernambuco como parte dos requisitos para qualificação da tese de doutorado em Odontologia, na área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues Laureano Filho

Coorientadora: Prof. Dra. Ana Cláudia Amorim Gomes Dourado

Recife – PE

2020

1 IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO

1.1 Modalidade

Ensaio clínico, prospectivo de boca dividida, analítico, triplo-cego de amostras dependentes e independentes.

1.2 Linha de Pesquisa

Estudo das Técnicas Operatórias e Terapêuticas em Odontologia.

1.3 Título do Projeto

Eficácia da coadministração de pregabalina e dexametasona na analgesia multimodal preemptiva, sedação e redução da ansiedade nas cirurgias de terceiros molares.

1.4 Participantes do Projeto

Prof. Dr. José Rodrigues Laureano Filho (orientador)

Prof. Dra. Ana Cláudia Amorim Gomes Dourado (coorientadora)

CD, Jiordanne Araújo Diniz (doutorando)

RESUMO

A resposta inflamatória no pós-operatório de exodontias de terceiros molares pode causar dor e comprometer a qualidade de vida dos pacientes. A analgesia preemptiva multimodal utiliza uma combinação de fármacos analgésicos de mecanismos de ação distintos que trarão efeitos sinérgicos e mais efetivos no controle da dor. As drogas anticonvulsivantes podem exercer múltiplos efeitos farmacológicos e, alguns deles, são importantes na modulação e controle da ansiedade e dor pós-operatória. Este estudo será dividido em 2 etapas. A primeira será a realização de uma revisão sistemática dos ensaios clínicos que utilizaram drogas anticonvulsivantes no controle da dor e ansiedade em cirurgias de terceiros molares. Serão realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Medline/Pubmed, Cochrane, Embase, Scopus, web of Science e Lilacs. Na segunda etapa será realizado um ensaio clínico randomizado para estudar a eficácia da coadministração de pregabalina com dexametasona como estratégia para analgesia preemptiva multimodal em cirurgia de terceiros molares inferiores. O ensaio clínico será do tipo “boca dividida” (split mouth). Os grupos serão: o grupo A ou controle receberá medicação 1 hora antes da cirurgia: 01 cápsula de placebo e 01 cápsula de dexametasona de 8mg; o grupo B ou intervenção receberá, 1 hora antes da cirurgia: 01 cápsula de pregabalina de 150mg e 01 cápsula de dexametasona de 8mg. As variáveis avaliadas serão: dor, consumo de medicação de resgate, ansiedade e grau de sedação. Os dados serão analisados através do software SPSS 13.0, utilizando estatística inferencial. As variáveis quantitativas serão avaliadas pelo teste Shapiro-Wilk para verificar a aderência à distribuição Normal, determinando assim os tipos de testes estatísticos a serem utilizados. Para comparação dos grupos usar-se-á o teste t de Student para amostras pareadas e/ou o teste Wilcoxon.

Palavras chave: dor, dente serotino, pregabalina, ansiedade, sedação consciente.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	07
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	09
	2.1 Dor pós-operatória.....	09
	2.2 Ansiedade e cirurgia de terceiros molares.....	11
	2.3 Analgesia preemptiva multimodal.....	12
	2.4 Uso de anti-inflamatórios esteroides em cirurgia de terceiros molares.....	14
	2.5 Uso de anticonvulsivantes no controle da dor e ansiedade.....	16
	2.6 Coadministração de dexametasona e pregabalina.....	19
3	OBJETIVO	21
	3.1 Objetivo Geral	21
	3.2 Objetivos específicos.....	21
4	JUSTIFICATIVA.....	22
5	HIPÓTESES.....	23
6	MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
	6.1 Primeira etapa: eficácia dos anticonvulsivantes no controle da dor e ansiedade em cirurgias de terceiros molares: revisão sistemática.....	24
	6.1.1 Delineamento do estudo.....	24
	6.1.2 Pergunta norteadora, estratégia PICOS e registro do estudo.....	24
	6.1.3 Estratégia de busca.....	25
	6.1.4 Critérios de inclusão.....	26
	6.1.5 Critérios de exclusão.....	26
	6.1.6 Seleção dos estudos.....	27
	6.1.7 Extração dos dados.....	29
	6.1.8 Avaliação do risco de viés.....	29
	6.1.9 Síntese dos dados.....	29
	6.2 Segunda etapa: eficácia da coadministração de pregabalina com dexametasona como estratégia para analgesia preemptiva multimodal em cirurgia de terceiros molares inferiores.....	30
	6.2.1 Delineamento do estudo.....	30
	6.2.2 Amostra.....	30
	6.2.2.1 Seleção da amostra.....	31
	6.2.2.2 Critérios de inclusão.....	31

	6.2.2.3 Critérios de exclusão.....	31
	6.2.2.4 Tamanho da amostra.....	32
	6.2.2.5 Divisão dos grupos.....	32
	6.2.2.6 Randomização e cegamento.....	32
	6.2.2.7 Calibração.....	33
	6.2.3 Avaliação clínica-cirúrgica.....	33
	6.2.3.1 Avaliação inicial.....	33
	6.2.3.2 Medicação pré-operatória.....	35
	6.2.3.3 Procedimento cirúrgico.....	35
	6.2.3.4 Medicação pós-operatória.....	36
	6.2.3.5 Variáveis avaliadas e instrumentos de avaliação.....	36
	6.2.3.6 Avaliação da dor.....	36
	6.2.3.7 Avaliação da ansiedade.....	37
	6.2.3.8 Avaliação do nível de sedação.....	40
	6.2.3.9 Avaliação da satisfação do paciente.....	41
7	VARIÁVEIS.....	42
	7.1 Variáveis dependentes.....	41
	7.2 Variáveis independentes.....	44
8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	45
9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
10	CRONOGRAMAS.....	45
11	ORÇAMENTO	48
12	REFERÊNCIAS.....	49
	APÊNDICE A.....	59
	APÊNDICE B.....	61
	APÊNDICE C.....	62
	APÊNDICE D.....	63
	APÊNDICE E.....	64
	APÊNDICE F.....	65
	APÊNDICE G.....	67
	APÊNDICE H.....	68
	APÊNDICE I.....	69
	APÊNDICE J.....	70

1 INTRODUÇÃO

As exodontias de terceiros molares são procedimentos comuns na prática clínica em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial e cerca de 18 a 40% dos casos são indicados em pacientes assintomáticos. Nesses casos, a indicação do procedimento tem o objetivo de prevenir complicações potenciais, como: transformações císticas, pericoronarite, reabsorção das raízes do segundo molar e lesões periodontais.¹ O trauma cirúrgico costuma ser de moderado a intenso, dependendo do grau de inclusão dentária, curvatura e número de raízes, relação com o segundo molar, idade e Índice de Massa Corporal (IMC) do paciente.² A resposta inflamatória no pós-operatório pode causar dor, comprometer a qualidade de vida dos pacientes e a função bucal.³ A administração de fármacos de ação analgésica e anti-inflamatória no período pré-operatório está associada com bons resultados clínicos, conforme evidencia ensaios clínicos randomizados e estudos revisões sistemáticas e meta-análise.^{4,5,6}

A combinação de fármacos analgésicos que utilizam mecanismos de ação distintos pode trazer efeitos sinérgicos e mais efetivos no controle da dor.⁷ A estratégia antinociceptiva através da coadministração de fármacos de ação analgésica periférica e de ação central no período anterior ao trauma cirúrgico é denominada analgesia preemptiva multimodal. Uma técnica de analgesia multimodal com boas possibilidades para a prevenção da dor é a utilização conjunta de agentes anticonvulsivantes, como a pregabalina, com drogas anti-inflamatórias, como a dexametasona.⁸ A cirurgia de dentes inclusos oferece um modelo de estudo com menor variabilidade interindividual para avaliação da dor, uma vez que permite a comparação de duas intervenções distintas tomando como referência um mesmo indivíduo. Além disso, é um procedimento comum e de rápido recrutamento, fácil reprodução e permite o estudo da dor através de um modelo previsível e consistente.^{4, 9, 10}

A eficácia de corticosteroides no controle da dor e do edema, administrados no período pré-operatório em cirurgias de terceiros molares, possui boa evidencia na literatura científica através de estudos controlados.^{6,11} A dexametasona é um anti-inflamatório esteroide, de grande potência e de longa ação, que suprime a produção de mediadores químicos da inflamação e substâncias vasoativas, como prostaglandinas e leucotrienos. Esse fármaco tem sido bastante utilizado por sua comprovada eficácia sobre os mecanismos da dor, edema e trismo.⁶ Nas primeiras 24 horas, após a administração, os efeitos da dexametasona podem ser observados, e estendem-se até 72 horas após a cirurgia.¹¹ Efeitos adversos associados a este grupo de fármacos são raros em terapias que empregam uma dose simples de breve duração.¹²

A pregabalina é uma droga de propriedade analgésica, anticonvulsivante e ansiolítica, análoga sintética do neurotransmissor Ácido Gama-Aminobutírico (GABA). Apesar da semelhança estrutural, não está relacionada funcionalmente ao GABA. A pregabalina atua na inibição da despolarização de membrana nervosa e condução aferente do estímulo nervoso.³ Está indicada no combate às dores neuropáticas secundárias a infecções, câncer ou diabetes, episódios de epilepsia e no tratamento de dores agudas após cirurgia ortognática¹³ ou exodontia de terceiros molares.³ A pregabalina também possui efeito ansiolítico e sedativo comparável aos benzodiazepínicos e pode exercer ação efetiva sobre o controle da ansiedade pré-operatória.^{14,15} Apesar da pregabalina ter se mostrado eficaz sobre a dor aguda pós-operatória em diferentes modelos de estudo em Medicina,^{8,16,17} existe pouca evidência em estudos controlados à respeito da sua eficácia quando coadministrada com dexametasona em cirurgias de terceiros molares.

A possibilidade de proporcionar maior conforto pós-operatório, menor consumo de analgésicos de resgate e, ao mesmo tempo, promover redução dos níveis de ansiedade sem causar efeitos adversos significativos, traz boas perspectivas para a associação de pregabalina e dexametasona. Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da coadministração de dexametasona e pregabalina na redução da dor e sua influência sobre o controle da ansiedade e sedação nas exodontias de terceiros molares inferiores.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Dor pós-operatória

A capacidade de sentir dor faz parte do estado de estar consciente e vivo e é crucial para a sobrevivência do ser humano.⁹ A dor pode ser compreendida como um fenômeno emocional e sensorial complexo, subjetivo, multifatorial, particular de cada indivíduo que pode estar associado à dano tecidual real ou potencial.¹⁸ As cirurgias de terceiros molares provocam trauma nos tecidos moles e duros do alvéolo e ativação de resposta inflamatória local, podendo desencadear dor de moderada a intensa no pós-operatório.¹⁹ Este sintoma é o resultado da produção e liberação de substâncias algógenas advindas de tecidos neurais (terminações nervosas livres) e extra neurais (osso alveolar, ligamentos, mucosa). Portanto, a dor aguda pós-operatória pode ser considerada nociceptiva e inflamatória.^{18,19}

O aperfeiçoamento dos conhecimentos no campo da neurologia trouxe a concepção de que a dor é mediada por vias específicas de nociceptores e conduzida até centros especializados no Sistema Nervoso Central (SNC) para ser interpretada como tal.²⁰ Os receptores sensoriais álgicos, denominados de nociceptores, apresentam grande distribuição pelo corpo e podem ser ativados por estímulos mecânicos, térmicos, químicos e/ou elétricos. Existe uma grande variedade de mediadores químicos que podem provocar a sensibilização dos nociceptores ou ativá-los diretamente.⁹ Logo após o término do efeito da anestesia local em cirurgia bucal, os nociceptores da região do trauma operatório entram em um estado hiper-responsivo e, após desencadeado o estímulo, a resposta aferente é transmitida para os neurônios da porção dorsal da medula espinhal e retransmitida ao cérebro para ser interpretada como dor.²¹ Em nível periférico, a sensibilização dos nociceptores localizados no sítio cirúrgico causa ampliação da resposta à dor, o que determina o estado de hiperalgesia primária. O consequente aumento da condução dos impulsos dolorosos ao SNC pode provocar a ampliação da sensibilização dos nociceptores aos tecidos adjacentes ao trauma, resultando em hiperalgesia secundária.¹⁸

Os mediadores químicos inflamatórios relacionados ao trauma cirúrgico costumam ser: histamina (H), acetilcolina (ACh), serotonina (5-HT), potássio (K), bradicinina (BK), leucotrienos (LT), substância P, adenosina trifosfato (ATP) e prostaglandinas (PG). Essas substâncias atingem concentrações máximas entre o segundo e terceiro dia de pós-operatório, provocam vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, resultando em transudação de líquidos e diapedese de células de defesa. O surgimento de dor, edema e limitação de função bucal em cirurgias de dentes inclusos está diretamente relacionado à esses processos.^{22,23} A dor

no pós-operatório é aguda e comumente atinge o pico máximo entre 3 e 6 horas, podendo se estender entre 48 a 72 horas.^{21,22,24}

Os estímulos desencadeados nos nociceptores são conduzidos na forma de potenciais de ação para o corno dorsal da medula espinhal por meio do axônio central e para a periferia por meio do axônio periférico. A presença do potencial de ação gera despolarização de membrana, ativação de canais de cálcio voltagem-dependentes e influxo de cálcio, o que promove a liberação de glutamato (neurotransmissor excitatório) e neuromoduladores como substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e o fator neurotrófico derivado do cérebro. Essas substâncias liberadas pelo neurônio pré-sináptico vão atuar produzindo sinal excitatório no neurônio pós-sináptico, tanto no local da inflamação (sensibilização periférica) quanto no corno dorsal da medula espinhal. Uma variedade de neurônios pré-sinápticos possuem receptores de glutamato, como os interneurônios excitatórios presentes no corno dorsal da medula, e também são responsáveis por regular a liberação de neurotransmissores. A ação do glutamato na medula espinhal ativa os neurônios nociceptivos pós-sinápticos, dando origem à sensibilização central e hiperalgesia secundária.²⁵ O centro modulatório da sensibilização central é a medula espinhal por receber múltiplas entradas de interneurônios, astrócitos, micróglia, neurônios periféricos e controles descendentes modulatórios.²⁶ Após a cicatrização tecidual, comumente o processo de sensibilização volta às condições normais. Em situações eventuais, a sensibilização contínua nociceptiva produz sensibilização central persistente por alterações estruturais dos neurônios no corno dorsal e nos centros superiores, como nos casos de degeneração de interneurônios inibitórios.²⁵

Em nível central, a condução nervosa aferente contínua, provinda de uma série de nociceptores periféricos, pode ocasionar alterações na condução nervosa à nível da medula espinhal ou do núcleo do nervo trigêmeo (sensibilização central). Essas alterações resultam em aumento da atividade e mudanças nos campos receptivos dos neurônios do corno dorsal, ampliando e prolongando a dor pós-operatória. Nessas condições, a sensação dolorosa pode apresentar um aumento na intensidade e superar a dor do próprio trauma cirúrgico.²¹ O estímulo doloroso segue de maneira ascendente em nível supra-espinhal até regiões do tálamo e do cérebro para serem interpretadas e convertidas em sentimentos e emoções. Portanto, o trauma tecidual pode induzir o aumento da modulação e capacidade de resposta em nível central e periférico da dor.²² O controle da dor é de suma importância tanto para o paciente quanto para o cirurgião, principalmente levando em consideração os possíveis efeitos adversos da resposta fisiológica à dor provocadas pela cirurgia. O manejo inadequado da dor pode trazer resultados

ruins no período pós-operatório imediato e risco aumentado de gerar um processo crônico e persistente.¹⁹

2.2 Ansiedade e cirurgia de terceiros molares

Transtornos psicológicos estão presentes em uma parcela significativa da população e podem exercer influência sobre o humor e ansiedade. Esses efeitos adversos podem interferir negativamente nos resultados dos tratamentos médicos e odontológicos. Estima-se que a prevalência de ansiedade relacionada ao tratamento odontológico varie entre 3 e 20% na população adulta,²⁷ sendo 43% entre as crianças e adolescentes, e não parece estar relacionado ao sexo ou ao nível de escolaridade.²⁸ Ansiedade pode ser definida como a resposta emocional desencadeada após a ativação do sistema nervoso autônomo por uma antecipação de situação de ameaça ou perigo iminente.²⁹ Pacientes idosos ou com alterações sistêmicas prévias como hipertensão, doença cardiovascular e cerebroespinal, tendem a possuir uma tolerância fisiológica menor ao estresse.³⁰

Na Cirurgia Buco-Maxilo-Facial o procedimento mais comum é a exodontia de terceiros molares e costuma causar ansiedade de intensidade variável, podendo provocar dor antecipada ou elevar os índices de dor reportada no pós-operatório. O grau de ansiedade está relacionado à uma predisposição individual ou à experiência pregressa ao trauma operatório, podendo impactar negativamente na qualidade de vida do paciente. A sensação antecipada de dor no pré-operatório está intimamente relacionada ao grau de expectativa do trauma operatório.⁹ Nível elevado de ansiedade possui relação direta com o aumento da sensação dolorosa e tolerância aos medicamentos. Além disso, pode predispor à situações desconfortáveis e/ou ocorrência de urgências médicas durante o atendimento odontológico.²⁷

O paciente com crise de ansiedade pode exercer influência negativa sobre o desempenho do cirurgião, duração da cirurgia e recuperação pós-operatória.²⁹ A ansiedade pode se manifestar de diferentes maneiras e, em geral, atinge os indivíduos de três formas bem características. Primeiro, os pacientes ficam tensos apenas antes da cirurgia (ansiedade estado), mas não apresentam níveis de ansiedade basal ou do dia-a-dia elevada (ansiedade traço). Esses pacientes tendem a possuir um melhor manejo da dor pós-operatória, principalmente quando se utiliza algum fármaco sedativo. Segundo, os indivíduos acometidos de forte estresse psicológico, nervosismo e tendência natural e habitual para catastrofizar situações pouco adversas. O condicionamento psicológico e/ou utilização de mecanismos de distração (tirar a atenção do paciente ao procedimento) e sedação podem beneficiar esse tipo de paciente.

Terceiro, os pacientes com pouca habilidade para o enfrentamento de situações adversas tendem a apresentar maior sensação dolorosa no pós-operatório. A habilidade de enfrentamento pode ser melhorada através do desenvolvimento de sistemas de suporte emocional e o estabelecimento de uma relação de confiança com o cirurgião.^{31,32}

A ansiedade pode promover alterações emocionais e mudanças bruscas na atividade do sistema nervoso autônomo, favorecendo a flutuações agudas no sistema circulatório e no reflexo vagal. Normalmente, ocorre uma predominância da ação do parassimpático, desencadeando bradicardia e/ou síncope, ou até mesmo arritmias cardíacas.³⁰ A avaliação do impacto da ansiedade sobre o tratamento odontológico pode ser realizada através de parâmetros subjetivos e objetivos.²⁸ O Inventário de Ansiedade Traço-Estado - STAI (State-Trait Anxiety Inventory) é um instrumento de avaliação subjetiva, desenvolvida em 1970, que avalia a ansiedade estado e traço em dois questionários distintos.³³ A ansiedade traço se refere ao aspecto característico e permanente da personalidade do indivíduo, enquanto que a ansiedade estado se refere a característica momentânea do estado emocional do indivíduo, podendo variar em intensidade com o tempo.³⁴ A avaliação objetiva pode ser feita através do monitoramento de parâmetros hemodinâmicos como pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio em diferentes momentos do pré- e transoperatório.³⁵

A fobia ao tratamento odontológico desencadeia crise de ansiedade e alterações hemodinâmicas, podendo resultar em sinais como: sudorese, tremores, arritmias e reações vasovagais. Normalmente, o controle desses sintomas pode ser obtido através de métodos cognitivos-comportamentais, hipnose, técnicas de relaxamento, ou, mais comumente, com drogas capazes de produzir sedação mínima e deprimir áreas-alvo específicas do SNC responsáveis pela dor e ansiedade. Durante o efeito sedativo, os pacientes são capazes de responder à comandos verbais e não há alteração significativa na respiração espontânea ou sistema cardiovascular. No entanto, são observadas mudanças na função cognitiva e/ou coordenação motora.³⁶ Uma vez atingida a sedação, o cirurgião deve manter o contato verbal com o paciente durante todo o procedimento. A manutenção do estado de consciência ativo tem a vantagem de promover proteção às vias aéreas do contato inadvertido com corpos estranhos ou líquidos, preservar a resposta verbal e física aos estímulos e a manutenção dos movimentos voluntários da cabeça e da boca.²⁷

2.3 Analgesia preemptiva multimodal

A analgesia preemptiva pode ser compreendida como um tratamento farmacológico iniciado no pré-operatório, ativo no transoperatório e/ou continuado no pós-operatório que reduz as consequências fisiológicas da sensação dolorosa. O objetivo dessa terapia é prevenir a sensibilização de nociceptores, em nível central e periférico, diminuindo ou evitando o desconforto provocado pela dor no pós-operatório.²⁴ As suas bases teóricas surgiram no início do século XX com Crille e Lower (1914)³⁷ quando, através de estudos clínicos, observaram que a transmissão da dor poderia ser bloqueada antes mesmo do trauma cirúrgico ser instituído.²⁴ Esses autores advogavam o uso de bloqueios regionais com anestésicos locais em cirurgias sob anestesia geral como forma de prevenir a sensibilização dos nociceptores em nível central no transoperatório.³⁸ Posteriormente, Woolf et al. (1983)³⁹ sugeriram, após uma série de estudos em animais, que o uso de anestésicos locais ou analgésicos opióides no pré-operatório poderia reduzir a incidência da condução aferente resultante da lesão das fibras nervosas do tipo C, levando a uma menor percepção de dor pós-operatória.

A melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da dor, trouxe um aumento no interesse em estudar novas maneiras de atingir uma analgesia preventiva em situações que provoquem trauma tecidual agudo. A analgesia iniciada no pré-operatório é capaz de reduzir as alterações da condução aferente da dor em nível da medula espinhal, responsável pela sensibilização central.²¹ A analgesia preemptiva multimodal utiliza a terapia com dois ou mais agentes farmacológicos de mecanismos de ação distintos, que podem ter efeitos aditivos ou sinérgicos, na prevenção ou atenuação da dor à nível periférico e central.⁸ Essa combinação de fármacos possui três objetivos básicos. Primeiro, diminuir a dor aguda no transoperatório e no pós-operatório. Segundo, prevenir a modulação patológica da dor pelo SNC (memorização da dor). Terceiro, evitar a cronificação da dor no pós-operatório.⁴⁰ Portanto, a analgesia preemptiva multimodal atinge a ação medicamentosa antes da sensibilização dos nociceptores, promovendo a redução da concentração de mediadores químicos da inflamação e diminuição da condução nervosa da dor.¹⁹

Os fármacos de escolha devem possuir as seguintes características: serem eficazes em reduzir a dor no pós-operatório, terem a capacidade de atingir os tecidos-alvo injuriados na cirurgia, diminuírem a quantidade de mediadores químicos da inflamação e/ou atuarem na condução nervosa do estímulo doloroso.⁴¹ As drogas mais comumente utilizadas são: analgésicos opióides (ação central), analgésicos não opióides (anti-inflamatórios não esteroides, corticoides) e fármacos analgésicos adjuvantes (anestésicos de longa duração, óxido nitroso, antidepressivos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares).^{42,43} Entre todas as opções de drogas utilizadas na analgesia preemptiva, o uso de analgésicos opióides apresenta as maiores

desvantagens: risco do desenvolvimento de tolerância aguda ou crônica, causar dependência e a possibilidade de hiperalgesia induzida por opióides (HIO). Paradoxalmente, na HIO os nociceptores são sensibilizados com a exposição aos opióides, portanto, os estímulos dolorosos se tornam mais exacerbados.⁴⁴

Os pacientes com dor instalada no pré-operatório podem já ter atingido a sensibilização dos nociceptores em nível central, portanto, a analgesia preemptiva torna-se ineficaz nesses casos.⁴⁵ Em pacientes assintomáticos, a administração pré-operatória de fármacos com ação analgésica diminui a sensibilização dos nociceptores periféricos e dos neurônios de segunda ordem no nível da medula espinhal, reduzindo a chance de exacerbação ou cronificação da dor. A associação de medicamentos permite a redução das quantidades individuais das drogas administradas e, portanto, são esperados menores efeitos adversos e potencial analgésico aumentado.⁴⁶ O controle da dor exerce impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, predispondo o menor consumo de drogas analgésicas e/ou anti-inflamatórias no pós-operatório e, conseqüentemente, favorece o retorno mais rápido às atividades diárias.⁴

As estratégias farmacológicas visando analgesia preemptiva multimodal possuem grande aceitação na prática clínica e, conseqüentemente, têm sido temas de pesquisas atuais na área da saúde com diferentes modelos de estudo.^{3,8,13} Apesar disso, ainda não há um protocolo ideal e falta consenso na literatura em relação a melhor estratégia farmacológica, concentração, tempo de tratamento, momento ou via de administração.^{47, 48} Vários medicamentos e métodos tem sido estudados e o mecanismo molecular da dor é a base para a escolha das estratégias mais adequadas. Em suma, a combinação de fármacos promove a ação sobre diferentes mecanismos de redução da dor, buscando atingir a soma ou sinergismo de ação com os menores efeitos colaterais possíveis.⁴⁶

2.4 Uso de anti-inflamatórios esteroides em cirurgia de terceiros molares

Os anti-inflamatórios esteroides ou corticoides compreendem dois grupos de compostos químicos: os glicocorticoides e os mineralocorticoides. O grupo dos glicocorticoides é reconhecido por sua ação anti-inflamatória com pouco ou nenhum efeito sobre o balanço hídrico e eletrolítico do corpo. Os glicocorticoides são hormônios esteroides endógenos produzidos no córtex da glândula suprarrenal que apresentam ação através da ligação com receptores de cortisol, presentes em praticamente todas os sistemas do corpo humano. Desse modo, são capazes de exercer influência sobre uma variedade de atividades metabólicas, cardiovasculares, imunológicas e homeostáticas.^{49,50}

Os corticoides são esteroides que possuem estrutura química denominada ciclopentano-perhidro-fenantreno, composta por uma cadeia de 21 átomos de carbono dispostos em quatro anéis ligados entre si. Em 1930, Dr. Edward Calvin Kendall, Dr. Phillip Showalter Hench e Dr. Tadeus Reichstein foram os primeiros a isolar e purificar o cortisol e, por este feito, receberam anos mais tarde o Premio Nobel de Fisiologia ou Medicina. Em 1948, Dr. Edward Calvin Kendall e sua equipe de pesquisadores utilizaram, com sucesso, cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) exógenos no tratamento do processo inflamatório causado pela artrite reumatoide. Com o avanço das pesquisas, foi possível sintetizar, em laboratório, novos compostos corticosteroides através da substituição quantitativa e seletiva de grupamentos químicos, ou através de pequenas alterações na estrutura molecular do cortisol.⁵⁰

De forma geral, os glicocorticoides atuam na supressão de todos os estágios da resposta inflamatória através da inibição da fosfolipase A2, principal enzima que realiza a conversão dos fosfolipídios em ácido araquidônico, e das enzimas ciclooxygenase e lipooxygenase. Como consequência, ocorre também a supressão da produção de substâncias vasoativas que atuam na inflamação: leucotrienos, prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano A2. A atuação dos glicocorticoides também reduz a dilatação dos capilares sanguíneos, diminui a migração dos leucócitos, inibe a formação de tecido de granulação, retarda a produção de fibroblastos e a síntese de colágeno, diminui a liberação de lisozimas causadoras de inflamação e reduz a formação de bradicinina. No entanto, a atuação dessas drogas é majoritariamente preventiva e possui pouca efetividade curativa, mesmo levando em consideração seu bom desempenho sobre a redução da severidade dos principais sinais e sintomas da reação inflamatória.^{19, 49}

Os primeiros corticóides sintéticos foram a prednisona e a prednisolona, obtidos através do processo de desidrogenação do carbono 1 do núcleo esteroide do cortisol. O processo de produção de novas drogas tem gerado fármacos cada vez mais potentes, efetivos e de duração prolongada no combate à inflamação. Podemos classificar os glicocorticoides de forma didática levando em consideração sua potência e duração de efeito. Os compostos de ação curta e baixa potência (cortisol e cortisona) são aqueles com ação inferior a 12 horas e potência de efeito equivalente a 1 (valor de referência ou baseline). Os glicocorticoides de ação e potência intermediária (prednisona, prednisolona, 6-metilprednisolona e triancinolona) possuem tempo de ação entre 12 e 36 horas com potência anti-inflamatória entre 4 e 5. Os glicocorticoides de ação longa e grande potência (dexametasona e betametasona) possuem duração de efeito superior a 36 horas e 25 de potência.⁵⁰

Os primeiros trabalhos científicos com a utilização de corticosteroide na Odontologia foram para o tratamento das repercussões bucais de doenças inflamatórias sistêmicas, e

ocorreram com Strean et al. (1954).⁵¹ Em 1958, Ross e White ⁵² realizaram o primeiro ensaio clínico placebo-controlado utilizando hidrocortisona em exodontias de terceiros molares, com bons resultados após a avaliação dos efeitos anti-inflamatórios no grupo do corticoide. A partir de então, novos trabalhos utilizando diferentes corticoides, concentrações e vias de administração deram as bases modernas para o uso preventivo dessas drogas buscando minimizar as consequências inflamatórias após cirurgias de terceiros molares.⁵⁰

Arth et al. (1957)⁵³ produziram a dexametasona (9-alfa-fluoro, 16-alfa-metilprednisolona), análoga sintética da metilprednisolona, com maior potência de ação. A dexametasona é cerca de 5-10 vezes mais potente do que a metilprednisolona e 30 vezes mais potente do que a cortisona. Sua efetividade na prevenção da dor, edema e trismo após exodontias de terceiros molares foi estudada pela primeira vez em 1965 e, desde então, tem sido extensivamente estudada em ensaios clínicos controlados.⁵⁰ Alcântara et al. (2014)⁵⁴ em uma pesquisa do tipo ensaio clínico randomizado, utilizando cirurgias de terceiros molares como modelo de estudo, compararam os efeitos de uma dose única de 8mg de dexametasona com 40mg de metilprednisolona, via oral, uma hora antes do procedimento. Os autores concluíram que as 8mg de dexametasona foi mais efetivo na redução do edema e trismo pós-operatório. Laureano Filho et al. (2008)¹¹ utilizando o mesmo desenho de estudo, compararam duas diferentes concentrações de dexametasona (4 e 8mg), administradas no pré-operatório, uma hora antes do procedimento e concluíram que a concentração de 8mg foi superior e efetivo na redução de dor, edema e trismo. Apesar das boas evidências em estudos controlados, a literatura desperta a necessidade de uma associação dos corticoides com outras drogas para melhorar as sequelas pós-operatórias.^{4,8}

2.5 Uso de anticonvulsivantes no controle da ansiedade e dor

Os anticonvulsivantes são fármacos comumente utilizados na Medicina para o tratamento das crises convulsivas provocadas pela epilepsia. Existe uma grande variedade de drogas pertencentes ao grupo, sendo a primeira geração representada pelos benzodiazepínicos, carbamazepina, etossuximida, fenobarbital, fenitoína, primidona e ácido valpróico, todos produzidos até a década de 1970. As drogas mais recentes fazem parte da segunda geração e são representadas pelo felbamato, os gabapentinoides (gabapentina e pregabalina), lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazipine, tiagabina, topiramato, vigabatrina e zonisamida. Os anticonvulsivantes podem exercer múltiplos efeitos farmacológicos⁵⁴ e, alguns deles, são importantes na modulação e controle da ansiedade e dor pós-operatória. Os principais

mecanismos de ação relacionados a supressão da dor pós-operatória são: bloqueio dos canais de sódio (carbamazepina, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato e zonisamida), bloqueio dos canais de cálcio (carbamazepina, etossuximida, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, topiramato, valpróico ácido e zonisamida) e supressão da liberação de glutamato (carbamazepina, felbamato, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, topiramato e ácido valpróico).⁵⁶

Os anticonvulsivantes são utilizados para o tratamento da neuralgia do nervo trigêmeo desde a década de 1940.⁵⁷ No entanto, só a partir da evolução nos estudos em neurofisiologia é que se conseguiu o embasamento científico da associação existente entre a epilepsia e a dor neurogênica. Da mesma forma, a dor neurogênica se relaciona à dor pós-operatória, uma vez que esta pode se manifestar da hiperalgesia ou alodinia. Existem semelhanças fisiológicas, clínicas e de manejo farmacológico que indicam uma correlação entre a dor pós-operatória e a dor neuropática. Por exemplo, a propagação e a manutenção de ambos os tipos de dor tem origem na sensibilização de neurônios aferentes primários (presentes no local do estímulo) e secundários (presentes no corno dorsal da medula); o neurotransmissor excitatório glutamato está diretamente envolvido nos dois processos de dor; alguns fármacos, como os opióides, anestésicos locais e gabapentinoides, são eficazes no tratamento de ambas (dores neurogênicas e pós-operatórias), demonstrando que existe também associação à resposta com mesmo tratamento farmacológico.⁵⁶

Gabapentina e pregabalina são fármacos gabapentinoides que pertencem ao grupo de drogas anticonvulsivantes, também utilizadas no tratamento das dores neuropáticas crônicas, fibromialgia, neuropatia diabética periférica, neuralgia pós-herpética e dor neuropática associada a lesão da medula espinhal.⁵⁸ Esse grupo de fármacos recebe esta denominação por possuir estrutura química derivada do neurotransmissor inibitório do GABA, embora não estejam funcionalmente relacionados a ele.⁵⁷ Apesar de serem considerados fármacos de primeira linha no combate às dores neuropáticas, sua capacidade de atuar como adjuvante na estratégia farmacológica para analgesia preemptiva, em modelos de estudo de dores agudas, têm sido bastante estudadas e apresentado bons resultados.^{5,13,43} A principal representante do grupo é a pregabalina por suas propriedades farmacocinéticas mais favoráveis, potência de três a dez vezes maior do que a gabapentina,³ maior eficácia relativa sobre as dores nociceptivas agudas desencadeadas na fase pós-operatória, menores efeitos adversos, efeito mais prolongado e capacidade de reduzir a ansiedade pré- e transoperatória.^{23,59}

Alguns anticonvulsivantes, como benzodiazepínicos e barbitúricos, apresentam ação GABAérgica e não possuem efeito analgésico confiável. A pregabalina não exerce nenhum efeito significativo na recaptação de serotonina (5-hidroxitriptamina), sobre os receptores GABA_A ou GABA_B, tão pouco pode ser convertido em GABA ou em algum agonista gabaérgico.¹⁴ Os mecanismos de analgesia mais efetivos envolvem o bloqueio ou retardo da sensibilização central e a redução dos subprodutos da reação inflamatória que provocam a sensibilização periférica.⁵⁶ A ação anticonvulsivante, analgésica e ansiolítica da pregabalina ainda não está totalmente clara, mas a hipótese mais aceita é que ocorre o bloqueio do influxo de íons cálcio e a consequente liberação de neurotransmissores nociceptivos excitatórios, como o glutamato, substância P e noradrenalina.²⁵ A droga se liga à subunidade alfa-2/ δ -1 dos canais de cálcio voltagem-dependentes dos neurônios pré-sinápticos, encontrados em várias regiões do SNC e medula espinhal, e desencadeia suas ações.⁵⁷

Os efeitos adversos dos gabapentinoides estão relacionados ao uso crônico e em altas doses, sendo os principais: sonolência, vertigem, boca seca, edema periférico, visão turva, ganho de peso, mioclonia e ginecomastia.^{60,61} Em relação à farmacocinética e farmacodinâmica, a literatura relata que a concentração plasmática da pregabalina é diretamente proporcional ao aumento da dose administrada e apresenta farmacocinética rápida, previsível e linear. A droga não causa dependência, não se liga a proteínas plasmáticas, é excretada pelos rins de forma inalterada, não possui metabolização hepática e possui baixo potencial de interação com outros fármacos. A concentração máxima da droga é atingida 1 hora após a sua administração e a meia-vida de eliminação em média é de 6,3 horas, sendo seus efeitos presentes até 24-48 horas após a ingestão, quando é totalmente eliminada.^{58, 60, 61} A pregabalina é apresentada em cápsulas com as seguintes concentrações: 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 e 300mg.⁶² A concentração mais eficaz sobre a dor pós-operatória e ansiedade ainda não é consensual, porém alguns estudos evidenciam que a dose com melhores efeitos clínicos e menores efeitos adversos seja de 150mg.^{63, 64}

Nos últimos anos a pregabalina também tem sido utilizada com sucesso no tratamento de transtornos de ansiedade em psiquiatria como o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG).⁶⁵ Tradicionalmente, os benzodiazepínicos e os antidepressivos são as drogas de escolha para o alívio dos sintomas da ansiedade, porém estão associados a efeitos colaterais à longo prazo, tais como: comprometimento cognitivo, dependência física e crises de abstinência. Além disso, as drogas antidepressivas inibidoras da recaptação de serotonina e as inibidoras da recaptação de serotonina e noradrenalina são pouco eficazes em reduzir a ansiedade somática. A literatura evidencia que o uso da pregabalina pode influenciar a melhora clínica de sintomas

psíquicos e somáticos da ansiedade, semelhante ao efeito dos benzodiazepínicos, porém em um curto período de tratamento e com efeitos adversos menores.¹⁴ O estudo de Jokela et al. (2008)¹⁵ não encontrou diferença no efeito ansiolítico de 75 ou 150mg de pregabalina comparado a 5mg de diazepam, administrados por via oral, estando o grupo de pacientes que utilizaram diazepam relacionado ao maior número de efeitos adversos.

2.6 Coadministração de dexametasona e pregabalina

Existem muitas estratégias farmacológicas para analgesia preemptiva multimodal e elas funcionam a partir de uma combinação de fármacos que atuam em diferentes sítios da via nociceptiva para reduzir a dor pós-operatória. Os glicorticoides, como a dexametasona, e os gabapentinoides, como a pregabalina, possuem efeitos anti-hiperalgésicos, apesar de não serem propriamente analgésicos por definição.⁶⁶ Essas classes de fármacos tem demonstrado que podem ser utilizados de forma conjunta em doses únicas no pré-operatório para analgesia preemptiva multimodal em alguns modelos de estudo na área de saúde.^{8, 13}

O estudo de Mathiesen et al. (2008)⁶⁷ comparou o uso pré-operatório da combinação de dexametasona e pregabalina com a pregabalina isolada e um grupo placebo para o controle da dor pós-operatória em cirurgias de artroplastia de quadril. O estudo demonstrou superioridade da associação medicamentosa em minimizar a dor e o consumo de analgésicos opióides de resgate. Mathiesen et al. (2011)¹⁷ em seu estudo randomizado comparou 3 diferentes associações medicamentosas para o controle da dor em cirurgias para tonsilectomias: paracetamol + placebo, paracetamol + pregabalina + placebo, e paracetamol + pregabalina + dexametasona. O estudo concluiu que a adição de dexametasona + pregabalina ao paracetamol trouxe mais eficácia no controle da dor pós-operatória com menores efeitos adversos e menor consumo de analgésicos de resgate.

Demirhan et al. (2013)⁸ avaliaram a eficácia da administração oral de pregabalina e dexametasona comparada a pregabalina + placebo e um grupo placebo para o controle da dor em cirurgias para rinoplastia. Os autores evidenciaram melhores efeitos da associação de dexametasona e pregabalina no controle da dor e menor consumo de analgésicos de resgate. Choi et al. (2013)¹⁶ compararam o efeito analgésico, em cirurgias de hérnia de disco da coluna lombar, da pregabalina combinada à dexametasona com pregabalina + placebo e um grupo placebo isolado. Nesse estudo randomizado os autores evidenciaram superioridade analgésica da dexametasona combinada a pregabalina no controle da dor pós-operatória.

Em contraste, Demirhan et al. (2014)⁶⁸ compararam a pregabalina com dexametasona, a pregabalina isolada e um grupo placebo no controle da dor em cirurgias para a septoplastia nasal. O estudo concluiu que a pregabalina isolada foi mais eficaz e que a associação com dexametasona não trouxe efeitos adicionais neste modelo de estudo. Momon et al. (2019)⁶⁶ avaliaram a eficácia da pregabalina associada à dexametasona, pregabalina isolada, dexametasona isolada, e um grupo controle positivo isolado (paracetamol, cetoprofeno e oxicodona), após cirurgias de hérnia de disco da coluna lombar. Nesse estudo, todos os pacientes receberam o protocolo medicamentoso do grupo controle positivo além da medicação definida na divisão dos grupos. O estudo concluiu que não houve vantagem em adicionar pregabalina e dexametasona a outro protocolo medicamentoso para analgesia multimodal.

Apesar das aparentes vantagens do uso combinado da dexametasona com pregabalina como estratégia antinociceptiva em alguns modelos de estudo em Medicina, em Odontologia ainda não existe evidência científica com estudos controlados suficientes para consolidar esta associação medicamentosa em cirurgias de terceiros molares. Poucos estudos foram publicados com o uso da pregabalina em cirurgias de terceiros molares, sendo que eles diferem em relação à concentração do fármaco,^{3,5,61,69} momento da administração,⁶¹ tipo de fármaco associado na analgesia multimodal.⁵ Apesar de serem metodologicamente heterogêneos, esses estudos evidenciaram boas perspectivas para o uso da pregabalina no controle da dor após cirurgias de terceiros molares. Diante do exposto, faz-se necessário o desenvolvimento de novos estudos controlados para investigar os reais benefícios da pregabalina associada à dexametasona no alívio dos sintomas de dor e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia da coadministração de dexametasona e pregabalina no controle da dor e sua influência sobre o controle da ansiedade e sedação nas exodontias de terceiros molares inferiores.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Comparar os índices de dor entre os grupos através da Escala Visual Analógica;
- 3.2.2 Comparar os níveis de ansiedade dos pacientes nos dois grupos;
- 3.2.3 Verificar a eficácia da pregabalina na sedação dos pacientes;
- 3.2.4 Avaliar a ocorrência de efeitos adversos entre os grupos;
- 3.2.5 Avaliar o consumo de analgésicos de resgate (número e momento de consumo)
- 3.2.6 Categorizar a satisfação do paciente frente a terapêutica utilizada (avaliação global).

3.3 Metas

- 3.3.1 Formar recursos humanos na Educação Superior (01 aluno de doutorado e 02 alunos de iniciação científica);
- 3.3.2 Avaliar a eficácia da coadministração de dexametasona e pregabalina no controle da dor;
- 3.3.3 Avaliar a eficácia da coadministração de dexametasona e pregabalina no controle da ansiedade;
- 3.3.4 Disseminar o conhecimento obtido pela pesquisa por meio da publicação de artigos científico em revista de impacto na área da saúde.

4 JUSTIFICATIVA

Procedimentos cirúrgicos sob anestesia local em consultório Odontológico, como as exodontias de terceiros molares, costumam causar ansiedade pré- e transoperatória e dor aguda pós-operatória. O estudo de novas estratégias antinociceptivas, como analgesia preemptiva multimodal, pode contribuir para a melhoria na qualidade de vida dos pacientes no pós-operatório através da redução dos níveis de dor e a diminuição do número de anti-inflamatórios e analgésicos de resgate.

A coadministração tem o intuito de proporcionar um pós-operatório confortável, somando as características da dexametasona que tem se mostrado eficaz, principalmente na minimização do edema, do trismo e redução da estimulação de mediadores químicos inflamatórios da dor, com as características analgésicas da pregabalina, que age sobre a dor neurogênica, evitando a sua condução aferente. O uso da pregabalina pode ser vantajoso também pela possibilidade da redução dos níveis de ansiedade no pré- e transoperatório através de seu efeito sedativo. O presente estudo se justifica pois não há na literatura atual estudos controlados suficientes para consolidar o uso da pregabalina coadministrada com dexametasona na prevenção de dor e ansiedade em cirurgias de terceiros molares.

5 HIPÓTESES

H0: A coadministração de dexametasona 8mg + pregabalina de 150mg não é eficaz no controle da dor, ansiedade e em promover sedação durante exodontias de terceiros molares inferiores.

H1: A coadministração de dexametasona 8mg + pregabalina de 150mg é eficaz no controle da dor, ansiedade e em promover sedação durante exodontias de terceiros molares inferiores.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo será dividido em 2 etapas. A primeira será a realização de uma revisão sistemática dos ensaios clínicos que utilizaram drogas anticonvulsivantes no controle da dor e ansiedade em cirurgias de terceiros molares. Na segunda etapa será realizada um ensaio clínico randomizado para estudar a eficácia da coadministração de pregabalina com dexametasona como estratégia para analgesia preemptiva multimodal em cirurgia de terceiros molares inferiores.

6.1 Primeira etapa: eficácia dos anticonvulsivantes no controle da dor e ansiedade em cirurgias de terceiros molares: revisão sistemática

6.1.1 Delineamento do estudo

Será realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados seguindo as recomendações da Cochrane e do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).⁷⁰

6.1.2 Pergunta norteadora, estratégia PICOS e registro do estudo

Pergunta norteadora: os agentes anticonvulsivantes são eficazes no controle da ansiedade e dor pós-operatória em extração de terceiros molares?

Estratégia PICOS:

P – População	Pacientes submetidos a cirurgias de terceiros molares inferiores.
I – Intervenção	Agentes anticonvulsivantes.
C – Comparação	Placebo.
O – Desfechos	Desfechos primários: ansiedade e dor pós-operatória. Desfechos secundários: quantidade de analgésicos consumidos, tempo até o primeiro uso de analgésico de resgate.
S – Tipos de estudos	Ensaio clínico randomizado.

Este projeto de revisão sistemática foi submetido para registro no banco de dados internacional de revisões sistemáticas, o International Prospective Register of Systematic Reviews - PROSPERO (disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/>). Encontra-se registrado sob o número CRD42020208350.

6.1.3 Estratégia de busca

No início de Setembro de 2020, foram feitas buscas nas seguintes bases de dados: Medline/Pubmed, Cochrane, Embase, Scopus, web of Science e Lilacs. Além disso, foram feitas buscas na literatura cinzenta (Google Scholar, Open Grey e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD) e uma busca manual dos artigos dos últimos 6 meses, nos principais periódicos da área: International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (IJOMS), Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (JOMS) e Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. A estratégia de busca foi gerada de forma individualizada para cada banco de dados, de acordo com os termos mesh, keywords e emtree (Tabela 1):

Tabela 1 – Termos mesh, keyword e emtree para população e intervenção do estudo.

Termos	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO
MESH	"Molar, Third"[Mesh] OR "Tooth Extraction"[Mesh] OR "Tooth, Impacted"[Mesh]	"Anticonvulsants"[Mesh] OR "Carbamazepine"[Mesh] OR "Diazepam"[Mesh] OR "Pregabalin"[Mesh]
KEYWORDS	"Molars, Third" OR "Third Molar" OR "Third Molars" OR "Tooth, Wisdom" OR "Wisdom Tooth" OR "Teeth, Wisdom" OR "Wisdom Teeth" OR "Extraction, Tooth" OR "Extractions, Tooth" OR "Tooth Extractions" OR "Impacted Tooth" OR "Teeth, Impacted" OR "Impacted Teeth"	"Anticonvulsive Agents" OR "Agents, Anticonvulsive" OR "Anticonvulsive Drugs" OR "Drugs, Anticonvulsive" OR "Anticonvulsant Drugs" OR "Drugs, Anticonvulsant" OR "Antiepileptic Agents" OR "Agents, Antiepileptic" OR "Antiepileptics" OR "Antiepileptic Drugs" OR "Drugs, Antiepileptic" OR "Carbamazepine Dihydrate" OR "Carbamazepine Anhydrous" OR "Epitol" OR "Finlepsin" OR "Neurotol" OR "Tegretol" OR "Amizepine" OR "Diazemuls" OR "Faustan" OR "Valium" OR

		"Seduxen" OR "Sibazon" OR "Stesolid" OR "Apaurin" OR "Relanium" OR "(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid" OR "3-isobutyl GABA" OR "3 isobutyl GABA" OR "(R)-3-isobutyl GABA" OR "(S+)-3-isobutyl GABA" OR "Lyrica" OR "CI 1008" OR "CI-1008" OR "CI1008"
EMTREE	'third molar'/exp OR 'third molar' OR 'tooth extraction'/exp OR 'tooth extraction'	'anticonvulsive agent' OR 'carbamazepine' OR 'diazepam' OR 'pregabalin'
LILACS (INGLÊS)	Molar, Third OR Tooth Extraction OR Tooth, Impacted	Anticonvulsants OR Carbamazepine OR Diazepam OR Pregabalin
LILACS (ESPAÑOL)	Tercer Molar OR Extracción Dental OR Diente Impactado	Anticonvulsivantes OR Carbamazepina OR Diazepam OR Pregabalina
LILACS (PORTUGUÊS)	Dente Serotino OR Extração Dentária OR Dente Impactado	Anticonvulsivantes OR Carbamazepina OR Diazepam OR Pregabalina

6.1.4 Critérios de inclusão

Pacientes de qualquer idade submetidos a cirurgias para exodontia de terceiros molares inferiores, sob anestesia local e que receberam a agentes anticonvulsivantes para ansiedade e controle de dor pós-operatória; estudos que comparem agentes anticonvulsivantes com um grupo placebo; estudos que façam mensuração dor, ansiedade, consumo de analgésicos de resgate, tempo até o primeiro uso de analgésico de resgate (sem restrição de como estes desfechos foram medidos); ensaios clínicos randomizados e controlados.

6.1.5 Critérios de exclusão

Pacientes que foram submetidos de exodontias de terceiros molares superiores e inferiores; ausência de informações em relação à dose, via de administração, ou momento de administração; estudos que comparem o uso dos agentes anticonvulsivantes com outras drogas, sem a presença de um grupo placebo; estudos de coorte, caso-controle, series de casos, relatos

de caso, estudos laboratoriais, cartas ao editor, revisões de literatura e revisões sistemáticas; estudos com texto completo indisponível.

6.1.6 Seleção dos estudos

Após a busca inicial em todos os bancos de dados, foram obtidos 647 artigos. Os artigos foram importados para o software gerenciador de referências EndNote Web - Clarivate Analytics (disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=endnote>) para a remoção de duplicatas, resultando em 311 artigos, conforme fluxograma (figura 1). Após a remoção das duplicatas, os artigos serão importados no software Rayyan QCRI - Qatar Computing Research Institute (disponível em: <https://rayyan.qcri.org/welcome>) para a primeira etapa de seleção dos estudos. Essa etapa consiste na seleção dos artigos após a leitura de títulos e resumos, por 2 pesquisadores (J.A.D e L.H.S.T) independentes e cegos para o processo. Após esta etapa, haverá a primeira reunião de consenso para decidir quais estudos serão incluídos. Não havendo consenso, um terceiro pesquisador (D.S.B) poderá tomar a decisão final. A segunda etapa da seleção dos estudos ocorrerá com a leitura na íntegra dos artigos incluídos na primeira etapa pelos mesmos dois pesquisadores independentes e cegos para o processo, utilizando o software EndNote Web. No final desta etapa, ocorrerá a segunda reunião de consenso onde o terceiro revisor poderá decidir sobre a inclusão ou não dos artigos em divergência de opinião entre os dois revisores. Os artigos incluídos então serão analisados com detalhes na etapa de extração dos dados.

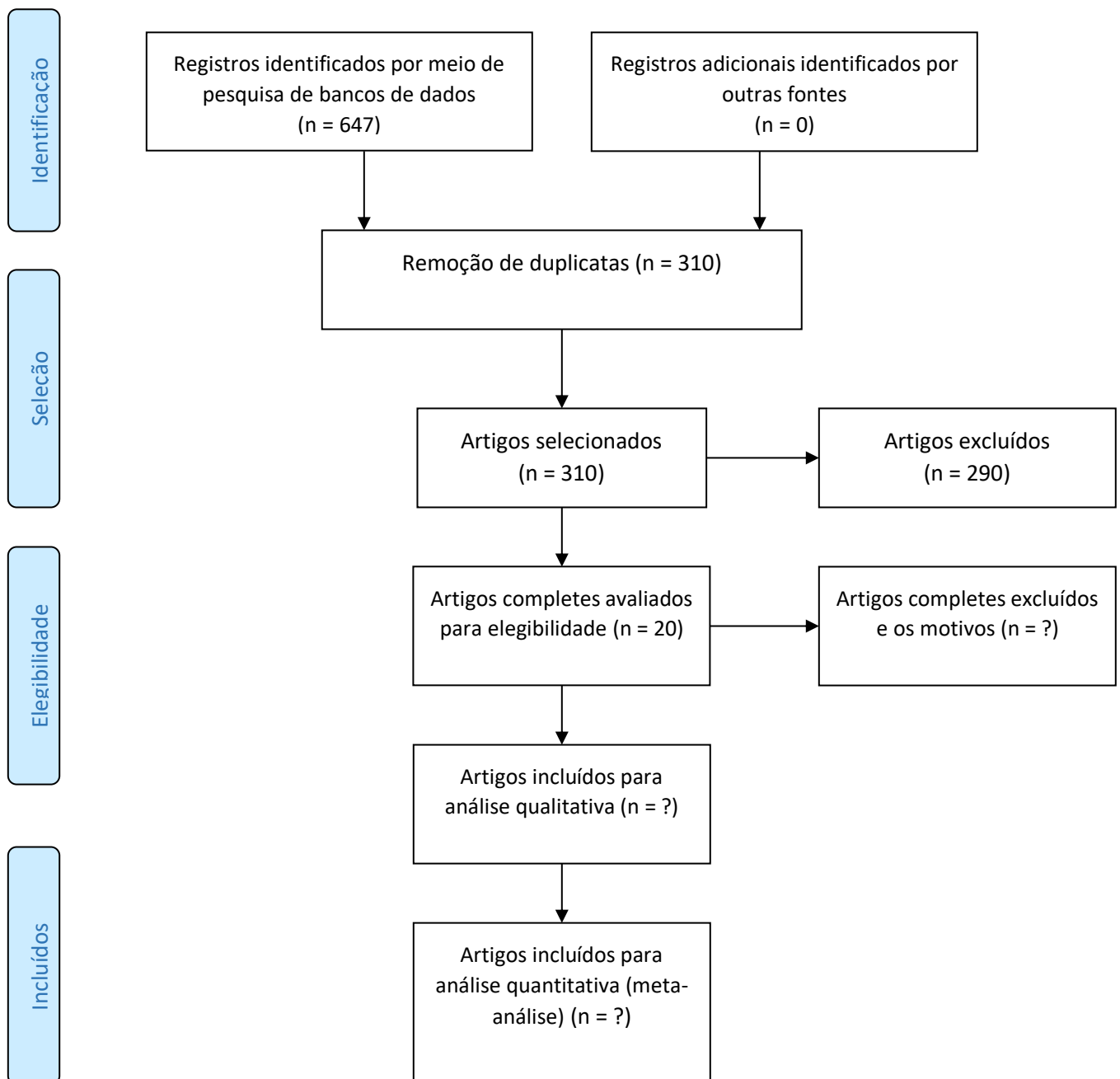


Figura 1 – Fluxograma da revisão sistemática, segundo o PRISMA.

6.1.7 Extração dos dados

Os artigos selecionados terão seus dados extraídos, dispostos e organizados em formulário específico por dois revisores independentes (J.A.D. e L.H.S.T.) e, posteriormente, colocados em forma de tabela, construída para registrar todos os achados importantes. Estes os dados serão registrados com base nas questões de pesquisa, população, intervenção, comparação, resultados e características do estudo, bem como os componentes principais. Assim, as seguintes informações serão extraídas dos artigos: dados demográficos (sexo, idade), tipo de estudo, número de pacientes incluídos, o método que foi usado para medir o nível de ansiedade e sedação, e alterações nos parâmetros hemodinâmicos. Esses registros permitirão análises e síntese detalhadas. Dados complementares serão solicitados ao autor correspondente por e-mail, caso necessário.

6.1.8 Avaliação do risco de viés

Os estudos incluídos na extração de dados terão o risco de viés aferidos. Os critérios de avaliação da ferramenta de colaboração Cochrane serão usados para avaliar o risco de viés em ensaios clínicos (Risk of Bias - RoB-2. Disponível em: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>), onde os seguintes domínios serão analisados: viés de seleção (processo de randomização), viés de performance (processo de cegamento dos participantes e da equipe), viés de detecção (cegamento da avaliação do resultado), viés de atrito (dados incompletos do resultado), viés de reportagem (quando o autor faz reportagem seletiva de desfechos baseados na sua magnitude ou significância) e outros vieses (risco de viés de outras origens). O instrumento oferece uma avaliação individual de cada domínio e uma avaliação geral do viés de cada estudo, que são considerados: de baixo risco, alto risco ou estudos com algumas preocupações (moderado risco de viés).

6.1.9 Síntese dos dados

Os dados serão sintetizados de forma qualitativa e, se houver dados suficientes e homogeneidade, de forma quantitativa por meio da metanálise para os desfechos de interesse. Em relação à síntese quantitativa, os desfechos cuja variável seja considerada dicotômica, serão medidos por meio do risco relativo, utilizando o inverso da variância ou o método estatístico de Mantel-Haenszel, quando houver poucos eventos ou amostra pequena. Os resultados cuja

variável é contínua serão avaliados estimando o efeito da diferença média, usando o inverso da variância como método estatístico.

O modelo fixo (fixed model) será considerado quando for observado que há homogeneidade clínica, metodológica e estatística, enquanto que o modelo aleatório (random model) será utilizado quando percebe-se heterogeneidade metodológica, ou seja, quando há heterogeneidade do ponto de vista estatístico. O índice de heterogeneidade (teste I^2) e o teste Cochrane serão usados para avaliar a heterogeneidade estatística dos dados. O teste I^2 avalia a porcentagem de variabilidade entre os estudos quando está acima de 75% em altamente heterogêneo. Em relação ao teste de Cochran (Teste Q), quando o valor P para este teste for maior do que 0,10, serão considerados os estudos de baixa heterogeneidade; quando for menor que 0,10, será considerado altamente heterogêneo. O intervalo de confiança de 95% será usado e as estimativas de efeito com $p < 0,05$ serão consideradas.

6.2 Segunda etapa: eficácia da coadministração de pregabalina com dexametasona como estratégia para analgesia preemptiva multimodal em cirurgia de terceiros molares inferiores

6.2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo analítico, do tipo ensaio clínico randomizado de “boca dividida” (split mouth), ou seja, o mesmo paciente se submeterá a duas exodontias de terceiros molares em tempos cirúrgicos distintos, sendo cada um realizado em hemiarcos diferentes da mandíbula, um lado será experimental e o hemiarco oposto será o grupo controle. Os pacientes serão alocados aleatoriamente, para formarem os grupos, e assim, o método para determinar o tratamento a que cada paciente se submetera será realizado ao acaso, sem interferência do examinador. O ensaio será realizado com triplo-mascaramento, portanto, no momento da avaliação o paciente, o cirurgião e o examinador não saberão qual o lado experimental e o lado controle, permitindo a imparcialidade total sobre o efeito da droga utilizada, evitando-se assim o viés de verificação. O estudo estará de acordo com o Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT statement).⁷¹ O intervalo entre as cirurgias será de 21 dias para evitar qualquer influência das medicações entre os grupos.

6.2.2 Amostra

6.2.2.1 Seleção da amostra:

Participarão voluntariamente desta pesquisa, pacientes adultos que apresentem dentes terceiros molares inferiores bilaterais com indicação para exodontia, provenientes do centro de pesquisa clínica em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco FOP/UPE/HUOC, desde que se enquadrem nos critérios de inclusão e exclusão deste estudo.

6.2.2.2 Critérios de inclusão

Pacientes adultos com idade entre 18 e 40 anos, de ambos os sexos, de qualquer etnia, saudáveis, não relatem reações ou processo alérgico às drogas utilizadas na pesquisa ou seus componentes e que não estejam fazendo uso de nenhum outro medicamento. Todos os pacientes deverão possuir ambos os terceiros molares inferiores, direito e esquerdo, inclusos parcial ou totalmente, com o mesmo padrão de posicionamento e formação radicular, segundo a classificação de Pell & Gregory, hígidos e com indicação de exodontia. Todos os pacientes precisam concordar com a pesquisa e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE J).

6.2.2.3 Critérios de exclusão

Serão excluídos da pesquisa os pacientes portadores de lesões patológicas associadas aos dentes terceiros molares inferiores; os que possuem incapacidade de abrir a boca para a realização da cirurgia; pacientes com presença de pericoronarite em fase aguda ou crônica; história recente de quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço; utilização de medicações que possuam interação conhecida com a pregabalina ou com outras drogas utilizadas; pacientes fumantes, gestantes ou lactantes; pacientes que utilizam anticoncepcionais orais; diabéticos; pacientes com insuficiência cardíaca congestiva; problemas hereditários de intolerância a galactose; os pacientes que não retornarem para acompanhamento pós-operatório nos prazos estabelecidos; os que desistirem de participar da pesquisa em algum momento; não realizarem os exames solicitados; apresentem insuficiência renal ou hepática; alérgicos a qualquer droga utilizada no estudo; cirurgias que excedam 40 minutos; apresentarem infecção pós-operatória; e os pacientes que não assinarem o TCLE.

6.2.2.4 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra será estimado através do programa computacional G-Power, versão 3.1.9.2. Serão operados inicialmente 10 pacientes para estudo piloto e determinação do tamanho do efeito sobre a variável dor para o cálculo da amostra que deverá respeitar o intervalo de confiança de 95%, poder do teste de 80% e um erro de 5%.

6.2.2.5 Divisão dos grupos

Os pacientes serão randomizados e alocados em dois grupos distintos, conforme Quadro 1. Por se tratar de um ensaio clínico de “boca dividida” os quadrantes posteriores inferiores são considerados unidades experimentais individuais, onde um lado será sorteado para receber a primeira cirurgia e o lado oposto a segunda. As intervenções também serão sorteadas: uma cápsula de dexametasona 8mg + uma cápsula de placebo, 1 hora antes do procedimento (Grupo A - controle) ou uma cápsula de dexametasona 8mg + uma cápsula de pregabalina 150mg, 1 hora antes da cirurgia (Grupo B - intervenção).

GRUPOS	GRUPO A	GRUPO B
Intervenções	01 cápsula de dexametasona 8mg + 01 cápsula de placebo	01 cápsula de dexametasona 8mg + 01 cápsula de pregabalina 150mg

6.2.2.6 Randomização e cegamento

A randomização tem o objetivo de promover a aleatorização, ou seja, dar a cada paciente a mesma probabilidade de ser alocado em qualquer um dos grupos do estudo. Este processo é importante em pesquisa clínica para evitar o viés de seleção. O lado experimental, lado controle e a sequência operatória serão sorteados com auxílio de envelopes pardos. Os envelopes terão a combinação das drogas a serem administradas nos grupos (dexametasona + placebo ou dexametasona + pregabalina) e a sequência de lados do início das cirurgias (direito ou esquerdo). Cada paciente selecionado para o estudo escolherá aleatoriamente um envelope contendo a sequência operatória e outro com a intervenção a qual se submeterá. Após 21 dias,

a segunda cirurgia será realizada no lado contralateral com a administração da segunda combinação de medicamentos. Este processo será realizado por um pesquisador não envolvido na avaliação dos pacientes e cirurgias.

Considerando a necessidade de mascaramento (cegamento) entre os grupos para evitar a diferenciação das drogas utilizadas em cada cirurgia, a dexametasona de 8mg e o placebo (2g de pó de lactose) serão manipulados na forma farmacêutica de cápsulas com tamanho e cor idênticos às cápsulas de pregabalina (Lyrica® Pfizer Inc.) e embalados em recipientes idênticos em tamanho e cor (figura 2). As cápsulas serão oferecidas em quantidades iguais no pré-operatório em ambos os grupos, 1 hora antes da cirurgia.



Figura 2. Placebo, dexametasona e pregabalina mascarados quanto ao tamanho e cor.

6.2.2.7 Calibração

Com o objetivo de padronizar e controlar a sequência operatória, será realizada a calibração do pesquisador e de dois auxiliares nas fases do pré-operatório e transoperatório, seguindo a sequência de fases operatórias em dez cirurgias, de acordo com a metodologia descrita neste projeto de pesquisa.

6.2.3 Avaliação clínica-cirúrgica

6.2.3.1 Avaliação inicial

Todos os pacientes serão avaliados através de exame físico intra e extra bucal, anamnese com história clínica atual e avaliação de exames complementares com revisão dos sistemas (APÊNDICE A), conforme exame clínico padrão adotado pela Faculdade de Odontologia de Pernambuco (FOP/UPE/HUOC). A partir de então será possível determinar quais pacientes

poderão tolerar, física e psicologicamente, o procedimento planejado. Com o objetivo de diminuir os riscos e complicações, os pesquisadores irão coletar o maior número possível de informações sobre o estado físico e mental dos pacientes antes de fazerem a administração de qualquer droga.

Para este estudo, a dificuldade cirúrgica será atribuída utilizando o índice Pernambuco que leva em consideração a classificação de inclusão de Pell & Gregory, angulação de impactação dentária de Winter, curvatura e número de raízes, relação com o segundo molar, idade e IMC (Índice de Massa Corporal). A dificuldade cirúrgica é definida em baixa (índices de 8-12), moderada (índices de 13-17) ou alta (índices de 18-22), de acordo com os escores obtidos (Tabela 1). O tempo máximo para cada exodontia não poderá ultrapassar 30 minutos e a cirurgia de um lado não poderá ultrapassar mais de 10 minutos o do lado oposto. O tempo será medido a partir do início da incisão até o momento da exodontia finalizada.⁷²

Tabela 1– Itens avaliados no Índice Pernambuco para estabelecer dificuldade cirúrgica.

Variável	Classificação	Valor
Nível do plano oclusal (Pell & Gregory)	A	1
	B	2
	C	3
Espaço retromolar (Pell & Gregory)	1	1
	2	2
	3	3
Angulação do dente (Winter)	Vertical	1
	Mesioangular	2
	Horizontal	3
	Distoangular	4
Curvatura das raízes	Não dilacerada	1
	Dilacerada	2
Número de raízes	Uma raiz fusionada	1
	≥ 2 raízes	2
	Germe dentário	3
Relação com o 2º molar	Sem contato	1
	Contato só com a coroa	2
	Contato com a raiz	3
Idade (anos)	< 25	1
	≥ 25	2
IMC (kg/m ²)	18,5 a 24,9 (peso ideal)	1
	≥ 25 (sobrepeso)	2

Fonte: de Carvalho, R. W. F. De, Vasconcelos, B. C. Pernambuco index : predictability of the complexity of surgery for impacted lower third molars. Int J Oral Maxillofac Surg. 2018; 47(2): 234-40. doi: 10.1016/j.ijom.2017.07.013.²

6.2.3.2 Medicação pré-operatória

Todos os pacientes realizarão previamente bochecho com 15 ml de digluconato de clorexidina 0,12%, durante um minuto, por ser efetivo na diminuição da população bacteriana e minimizar os riscos de infecção pós-operatórias.⁴ As drogas da pesquisa, dexametasona (cápsula de 8mg) e placebo (cápsula de lactose 150mg) ou dexametasona (cápsula de 8mg) e pregabalina (cápsula de 150mg) serão administradas 1 hora antes da cirurgia, conforme o grupo selecionado. O emprego de corticosteroide no pré-operatório diminui o edema pós-cirúrgico e também auxilia na diminuição do trismo e mediadores químicos da dor, facilitando a higienização da região operada, promovendo um período de recuperação mais curta.¹¹ Portanto, todos os grupos receberão a dexametasona.

A utilização profilática de antibióticos em cirurgias de terceiros molares segue às indicações da Associação Americana de Cardiologia (AHA) para a prevenção de endocardite bacteriana.⁷³ Pacientes com necessidade de profilaxia antibiótica não serão incluídos na amostra. Um artigo de revisão sistemática recente sugere o uso racional e criterioso de agentes antibacterianos em cirurgias de terceiros molares devido à possibilidade do impacto negativo na diversidade bacteriana e possibilidade de resistência bacteriana quando do seu uso indiscriminado.⁷⁴ Portanto, antibioticoterapia profilática ou pós-operatória não será prescrita para os pacientes da pesquisa.

6.2.3.3 Procedimento cirúrgico

As cirurgias serão realizadas por um cirurgião experiente e um auxiliar, devidamente calibrados para a realização dos procedimentos. Os procedimentos operatórios serão destinadas às exodontias dos terceiros molares inferiores direito e esquerdo dos pacientes em tempos operatórios distintos, com intervalo de 21 dias entre uma cirurgia e outra. Os cuidados com equipamentos de proteção individual, aposição de campos cirúrgicos, uso de capotes, controle de assepsia e antisepsia serão tomados.

Os pacientes serão submetidos a anestesia local (lidocaína a 2% com adrenalina 1:100.000), respeitando a proporção dose peso-dependente máxima para cada indivíduo de 4,4mg/kg, por bloqueio regional do nervo alveolar inferior, bucal e lingual, com a técnica direta. O acesso cirúrgico será realizado com cabo de bisturi número 3 e lâmina número 15, incisando a região do rebordo alveolar posterior ao segundo molar inferior, estendendo-se de forma intrasulcular até a mesial do primeiro molar inferior. Após o descolamento mucoperiosteal, será

realizada osteotomia e/ou odontosecção, conforme indicação para o caso, utilizando instrumentos rotatórios e sob irrigação manual com soro fisiológico 0,9%. A exodontia será realizada com o auxílio de elevadores e extratores. O alvéolo será limpo e as espículas ósseas regularizadas. Após a limpeza e desbridamento do alvéolo com uma cureta curva, a sutura será realizada com fio de seda Ethicon 4-0 de agulha triangular 1,7cm. As suturas serão removidas após um período de 07 dias de pós-operatório em ambos os grupos. Os valores das variáveis serão coletados durante o pré e pós-operatório e inseridas em banco de dados.

6.2.3.4 Medicação pós-operatória

A intensidade da dor pós-operatória depende do trauma cirúrgico e do limiar de tolerância à dor de cada paciente. Comumente, o período de maior desconforto pós-operatório em cirurgias de remoção de terceiros molares acontece nas primeiras 6 a 8 horas, podendo estar presente também nas primeiras 24-72 horas com menor intensidade.²²

Levando em consideração que o trauma cirúrgico é de baixa a moderada intensidade, será prescrito 01 (um) comprimido de paracetamol 750mg 6/6h quando a dor corresponder ao escore 3 na Escala Visual Analógica (EVA). Todos os pacientes farão uso de colutório à base de clorexidina 0,12%, duas vezes ao dia, durante sete dias, com a finalidade auxiliar na descontaminação e limpeza do sítio cirúrgico.⁴

6.2.3.5 Variáveis avaliadas e instrumentos de avaliação

Todas as características demográficas dos pacientes serão coletadas (sexo, idade, raça, peso, altura), conforme ficha clínica (APÊNDICE A). Outros dados coletados serão: tempo cirúrgico, quantidade de tubetes anestésicos utilizados em cada cirurgia, necessidade de odontosecção e/ou osteotomia, ocorrência de acidentes e/ou complicações.

As variáveis dependentes serão: dor, número de analgésicos de resgate consumidos e tempo necessário para consumo do primeiro analgésico, ansiedade, parâmetros hemodinâmicos, sedação e satisfação do paciente (avaliação global)

6.2.3.6 Avaliação da dor

O instrumento de escolha para avaliar a dor será a Escala Visual Analógica (EVA) que é o recurso mais amplamente utilizado na literatura. A EVA é uma escala em formato de régua

com 11 pontos que representa a sensação de intensidade dolorosa, onde 0 será ausência de dor e 10 a dor mais aguda. Os escores serão interpretados da seguinte maneira: ausência total de dor: 0; dor leve: 1 a 3; dor moderada: 4 a 6; dor intensa: 7 a 10. Isso permite que o paciente descreva seu desconforto de maneira mais objetiva. Os pacientes receberão instrução para preencher a ficha de avaliação EVA em diferentes momentos no pós-operatório a partir dos primeiros 30 minutos após a cirurgia e consequentemente nos seguintes intervalos: 2h, 4h, 6h, 8h, 12h, 16h, 24h, 48h e 72h, conforme a ficha de avaliação da dor (APÊNDICE B).⁴

O número de analgésicos de resgate será registrado até o sétimo dia de pós-operatório, bem como o tempo em que foram ingeridos. Será feita a comparação entre os momentos de consumo do primeiro analgésico de resgate entre os dois grupos.^{4,54} Será registrado também a ocorrência de eventuais efeitos adversos que podem estar relacionados ao uso da pregabalina, tais como: tontura, sonolência, vômito e náusea.⁶³

6.2.3.7 Avaliação da ansiedade

A variável ansiedade será avaliada de duas maneiras diferentes e complementares. Para esse fim, utilizaremos parâmetros subjetivos e objetivos. A avaliação subjetiva utilizará o instrumento Inventário de Ansiedade Traço-Estado – STAI (State-Trait Anxiety Inventory), a escala modificada de ansiedade dentária (Modified Dental Anxiety Scale – MDAS) e a Escalava Visual Analógica (EVA) para ansiedade.

O STAI é um instrumento que avalia a ansiedade-estado (STAI-E) e traço (STAI-T) em dois questionários distintos. A ansiedade-traço pode ser entendida como um aspecto característico e permanente da personalidade do indivíduo e pode ser utilizada para determinar o nível basal de ansiedade. A ansiedade-estado corresponde às emoções comumente relacionadas à tensão pré-operatória: medo, nervosismo e desconforto, manifestadas pela ativação do sistema nervoso autônomo em consequência de uma resposta à uma situação interpretada como perigosa. Os dois questionários possuem 20 perguntas, cada uma com 4 respostas possíveis e a pontuação pode variar entre 20 e 80. A pontuação máxima indica um alto nível de estado de ansiedade, enquanto a menor pontuação indica menor estado de ansiedade. A interpretação desses escores deve levar em consideração o sexo do participante da pesquisa e pode ser categorizado como muito baixo, baixo, normal, alto ou muito alto³⁴ (figura 3). O questionário STAI-T (APÊNDICE D) será aplicado no momento da consulta inicial para todos os pacientes. O questionário STAI-E será aplicado em dois momentos distintos para cada

paciente: um na consulta inicial e a outra 1 hora após o paciente ingerir as medicações de cada grupo selecionado (APENDICE E).

male (Score)		Stage	female (Score)	
trait	state		trait	state
53 	50 	V (Very High)	55 	51
52 44	49 41	IV (High)	54 45	50 42
43 33	40 32	III (Normal)	44 34	41 31
32 24	31 23	II (Low)	33 24	30 22
23 	22 	I (Very Low)	23 	21

Figura 3. Interpretação dos escores finais do STAI-T e STAI-E

Fonte: Torun, A. C., Yilmaz, M. Z., Ozkan, N., Ustun, B., Koksall, E., Kaya, C. Sedative-analgesic activity of remifentanil and effects of preoperative anxiety on perceived pain in outpatient mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46(3): 379-384. doi: 10.1016/j.ijom.2016.11.005.³⁴

A MDAS foi desenvolvido por Humphris et al. (1995)⁷⁵ e é um questionário específico para avaliação de ansiedade relacionado ao tratamento odontológico. A MDAS é uma modificação do questionário de ansiedade de Corah (Corah Dental Anxiety Scale)⁷⁶ com uma pergunta a mais sobre a ansiedade no momento da anestesia local. A escala consiste em 5 perguntas e 5 opções de respostas na escala de Likert, com scores que podem variar de 5 a 25, sendo 0 a 5 (não ansioso); 6 a 10 (pouco ansioso); 11 a 14 (moderadamente ansioso); 15 a 18 (muito ansioso); 19 a 25 (extremamente ansioso)⁷⁷ (APENDICE F). O questionário será aplicado na consulta inicial para classificar os pacientes quanto ao grau de ansiedade.

A EVA será utilizada para complementar a avaliação subjetiva e permitir mensurar situações que não podem ser medidas pela linguagem oral ou escrita. Uma escala de 100 mm será utilizada com 11 pontos, variando de 0 (ausência de ansiedade) a 10 (ansiedade máxima).⁷⁸ Os escores serão interpretados da seguinte maneira: ansiedade leve: 0 a 2; ansiedade moderada: 3 a 7; ansiedade intensa: 8 a 10. Os pacientes categorizarão a ansiedade na escala em dois momentos: na consulta inicial e a outra vez 1 hora após o paciente ingerir as medicações de cada grupo selecionado.

A avaliação objetiva será feita através da análise das alterações hemodinâmicas nos pacientes em diferentes momentos. Serão aferidos sinais como: pressão arterial (sistólica e diastólica e média da pressão arterial), expressa em milímetros de mercúrio (mmHg); frequência cardíaca (FC), medida em batimentos por minuto (bpm); e saturação de oxigênio (SpO₂), obtida em porcentagem (%). As medidas de PA e FC serão obtidas utilizando um Monitor de Pressão Arterial Ambulatorial MAPA CONTEC® ABPM50 (Contec medical systems - Hebei, China). A SpO₂ será aferida com auxílio de um oxímetro de pulso modelo OXP-10 Emai® (EMAI, São Paulo, Brasil).

A avaliação da ansiedade será realizada em duas fases distintas: fase I (basal) na avaliação inicial ou pré-operatória, e fase II (intervenção) no dia da cirurgia. A fase I ocorrerá na semana anterior ao procedimento cirúrgico quando serão aplicados os questionários STAI-T e MDAS para classificar os pacientes quanto ao grau de ansiedade. Além dos questionários, serão avaliados os parâmetros hemodinâmicos: PA, FC e SpO₂. No momento da realização da aferição da PA o voluntário estará sentado e o braço esquerdo posicionado paralelo ao tronco com o manguito adaptado ao referido braço, no mesmo nível do coração. O paciente será orientado a permanecer quieto e com movimentos limitados por 15 minutos. O oxímetro de pulso terá seu fotopletismógrafo (“cuff finger” ou sensor digital) adaptado à falange distal do dedo indicador da mão direita. Após o preparo do paciente e transcorrido os 15 minutos, serão obtidas os valões de FC, SpO₂ e três aferições de PA para a obtenção da média pressórica que será considerada o valor basal (T0).

A fase II ocorrerá no dia da cirurgia quando será aplicado o questionário STAI-E para avaliação da ansiedade em dois momentos: imediatamente antes e 1 hora após a ingestão das medicações, de acordo com o grupo selecionado. Para a avaliação dos parâmetros objetivos, o protocolo da fase I será repetido para todos os pacientes e os parâmetros hemodinâmicos serão aferidos em diferentes tempos:

T1	Imediatamente antes da medicação
-----------	----------------------------------

T2	1 hora após a medicação
T3	Imediatamente após a anestesia local
T4	No momento da exodontia
T5	Ao final da sutura

A partir dos dados da pressão sistólica (PS) e da diastólica (PD) será calculada a Média da Pressão Sanguínea (MPS). A MPS é interpretada como a pressão média existente ao longo do ciclo cardíaco e representa a relação entre a resistência sistêmica ao fluxo sanguíneo e a pressão arterial, ou seja, a pressão global para produzir fluxo sanguíneo. Para o cálculo da MPS utilizaremos a fórmula: $MPS = PD + 1/3 (PS - PD)^{35}$ (APÊNDICE G). A interpretação da porcentagem de oxiemoglobina (SpO_2) na circulação periférica será realizada da seguinte forma (tabela 2):

Tabela 2- Classificação de acordo com os níveis de oxiemoglobina.

Saturação normal	>95%
Hipoxemia leve	95 a 90%
Hipoxemia moderada	89 a 86%
Hipoxemia grave	<86%

Fonte: Braz, J.R.C. Artigo Especial Monitorização da Oxigenação e da Ventilação Rev Bras Anesthesiol. 1996; 46(3): 223-240.⁷⁹

6.2.3.8 Avaliação do nível de sedação

O nível de sedação será aferido através de critérios puramente clínicos, utilizando o instrumento desenvolvido por Ramsay et al. (1974).⁸⁰ A escala de sedação de Ramsay mede o nível de atividade do indivíduo observando as respostas dadas após estímulos. Os escores de 1 (ansiedade e/ou agitação) a 6 (coma irresponsivo) serão atribuídos, de acordo com as respostas dos pacientes (tabela 3) (APÊNDICE G). O nível de sedação será avaliado em 3 momentos distintos: 1 hora após a medicação (T0), no momento da exodontia (T1) e após a sutura (T2).

Tabela 3 - Escala de sedação de Ramsay.

Nível de atividade	Pontos
Ansioso, agitado ou impaciente	1
Cooperativo, orientado e tranquilo	2
Responde somente ao comando verbal	3
Demonstra resposta ativa a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo.	4
Demonstra resposta débil a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo.	5
Não responde a um toque leve na glabella ou a um estímulo sonoro auditivo.	6

Fonte: Abdullah, W. A., Sheta, S. A., Nooh, N. S. Inhaled methoxyflurane (Penthrox®) sedation for third molar extraction: a comparison to nitrous oxide sedation Aust Dent J. 2011; 56(3): 296-301. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01350.x. ⁸¹

6.2.3.9 Avaliação da satisfação do paciente

A avaliação global da satisfação do paciente será realizada através do questionário Oral Health Impact Profile (OHIP-14). O OHIP-14 avalia como diferentes elementos podem afetar o bem-estar do indivíduo. Essa ferramenta de avaliação se baseia no preceito de que as doenças podem gerar deficiências e limitações capazes de provocar incapacidade ou desvantagem ao indivíduo no meio social.⁸² Constitui uma ferramenta subjetiva de auto-avaliação para fornecer uma medida da incapacidade e desconforto relacionada à condição bucal.

Serão avaliados 7 domínios diferentes: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, inaptidão social e incapacidade (APENDICE I). O questionário é uma versão reduzida do OHIP-49 ⁸³ contendo 14 perguntas com as respostas apresentadas com 5 alternativas de acordo com a escala de Likert: nunca (pontuação 0), quase nunca (pontuação 1), ocasionalmente (pontuação 2), com bastante frequência (pontuação 3) e muito frequente (pontuação 4). Os escores finais poderão variar de 0 a 56, sendo os valores mais altos interpretados como pior qualidade de vida. O OHIP-14 será aplicado na consulta inicial e no pós-operatório de 7 dias. Ao final do estudo, espera-se avaliar

possíveis associações entre a qualidade de vida da saúde bucal relacionado à posição dos terceiros molares inferiores (grau de inclusão) e o uso das medicações entre os grupos de submetidos às cirurgias.

7 VARIÁVEIS

7.1 Variáveis dependentes

Quadro 1 - Definição das variáveis dependentes estudadas e seus descritores.

Descritor	Definição	Categoria
Dor	Sensação desagradável induzida por estímulos nocivos que são detectados por terminações nervosas de nociceptores.	C10.597.617 C23.888.592.612 F02.830.816.444 G11.561.600.810.444
Ansiedade	Sensação ou emoção de pavor, apreensão e desastre iminente, porém não incapacitante como nos transtornos de ansiedade	F01.470.132
Analgésicos de resgate	Compostos que aliviam dor sem a perda de consciência.	D27.505.696.663.850.014 D27.505.954.427.040
Satisfação do paciente	O grau pelo qual o indivíduo considera o serviço ou produto de saúde ou o modo pelo qual este é executado pelo provedor como sendo útil, efetivo ou que traz benefício.	N04.452.822.700 N05.300.150.600.630 N05.715.360.600
Sedação consciente	Depressão da consciência induzida por drogas durante a qual os pacientes	E03.250

	respodem propositadamente a comandos verbais, ou só ou acompanhados por estimulação de luz tátil. Nenhuma intervenção é exigida para manter uma via aérea patente.	
Pressão arterial	Pressão sanguínea nas artérias. É comumente medida com um esfigmomanômetro na parte superior do braço, que representa a pressão arterial na artéria braquial	G09.330.380.076.347
Consumo de oxigênio	A velocidade com que o oxigênio é utilizado por um tecido; microlitros de oxigênio nas CNTP (condições normais de temperatura e pressão) usados por miligrama de tecido por hora; velocidade com que o oxigênio de gás alveolar entra no sangue, igual no estado de equilíbrio dinâmico, ao consumo de oxigênio pelo metabolismo tecidual em todo o corpo.	G03.730 SP4.026.247.458.003
Frequência cardíaca	Número de vezes que os ventrículos cardíacos se contraem por unidade de	E01.370.600.875.500 G09.330.380.500

	tempo, geralmente por minuto.	
--	-------------------------------	--

Fonte: Descritores em ciência da saúde, DECS (<http://decs.bvs.br/>).

7.2 Variáveis independentes

Quadro 2 - Definição das variáveis dependentes estudadas e seus descritores.

Descritor	Definição	Categoria
Pregabalina	Derivado do ácido gama-aminobutírico (GABA) que age como bloqueador dos canais de cálcio e é usado como anticonvulsivante, bem como ansiolítico. É também usado como analgésico no tratamento da neuralgia e da fibromialgia.	D02.241.081.114.500.350.500 D12.125.190.350.450
Dexametasona	Anti-inflamatório 9-fluor-glucocorticoide.	D04.808.745.432.769.344 D04.808.908.238
Acetaminofeno	Derivado analgésico e antipirético da acetanilida. Possui fracas propriedades anti-inflamatórias e é utilizado como analgésico comum, porém pode causar lesão renal, hepática e em células do sangue.	D02.065.199.092.040

Fonte: Descritores em ciência da saúde, DECS (<http://decs.bvs.br/>).

8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os pacientes serão informados à respeito de todos os aspectos envolvendo a pesquisa e assinarão voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE J). Os pacientes serão informados dos riscos e benefícios envolvidos na participação da pesquisa e que podem abandonar a pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo ao tratamento. O projeto será submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, que avaliará todas as implicações éticas pertinentes ao desenvolvimento deste estudo de acordo com a resolução do CONEP n.466/2012. Somente após a aprovação do referido comitê, será iniciado o estudo.

9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados serão coletados e armazenados no Excel (Microsoft, Redmond, WA). Serão utilizadas medidas de tendência central (mínimo e máximo) e medidas de dispersão (média e desvio padrão). As variáveis quantitativas serão avaliadas pelo teste Shapiro-Wilk para verificar a aderência à distribuição Normal, determinando assim os tipos de testes estatísticos a serem utilizados. Para comparação dos grupos usar-se-á o teste t de Student para amostras pareadas e/ou o teste Wilcoxon. A análise dos dados será realizada através do Software[®] SPSS 20.0 (StatisticalPackage for the Social Sciences). Os dados serão analisados de maneira independente e o nível de significância a ser utilizado será de 5,0%.

11 ORÇAMENTO

Material de Consumo	Qtde	Valor unitário R\$	Total
Agulhas Gengivais 27 G longa Injex®	1 cx.	19,90	19,90
Laminas de Bisturi n.15 Solidor®	1cx.	20,79	20,79
Anestésico Local lidocaína 2% + epinefrina 1:100.000	8 cx.	87,80	696,00
Fio de sutura preto de seda 4-0 Jonhnson & jonhnson®	6 cx.	69,00	414,00
Gazes hidrófilas não esterilizadas Cremer ®	20 pct.	18,99	379,80
Digluconato de clorexidina solução aquosa 0,12% ou 0,2% (4 frascos de 2L) Colgate®	8 fr.	41,47	331,76
Iodopovidona tópico (PVP-I) Rioquímica®	8 fr.	23,11	184,88
Álcool 70% Rioquímica ®	4 fr.	8,70	34,80
Dexametasona comprimidos 4mg via oral Ache®	10cx	9,86	99,86
Soro fisiológico 0,9% Equiplex®	20 fr. 1000 ml	6,94	138,80
Detergente Multienzimático Rioquímica®	4 fr. 1000 ml	64,00	256,00
Paracetamol comprimidos 500 mg Jonhnsonotc®	1 unid	119,00	119,00
Pregabalina 150mg genérico medley	02 cx	15,87	31,74
Broca Carbide Cônica FG - Angelus Prima Dental	15 unid	10,34	155,10
Broca Cirúrgica Zekrya FG - Angelus Prima Dental	15 unid	32,60	489,00
Valor total do material			R\$ 3.371, 43

12 REFERÊNCIAS

1. Shah, A. V, Kumar, K. V. A. Comparative Evaluation of Pre-Emptive Analgesic Efficacy of Intramuscular Ketorolac Versus Tramadol Following Third Molar Surgery. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2013; 12 (2): 197–202. doi: 10.1007/s12663-012-0420-4.
2. de Carvalho, R. W. F. De, Vasconcelos, B. C. Pernambuco index : predictability of the complexity of surgery for impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018; 47(2): 234-40. doi: 10.1016/j.ijom.2017.07.013.
3. Olmedo-gaya, M. V., Manzano-moreno, F. J., Galvez-mateos, R., González-rodriguez, M. P., Talero-sevilla, C., & Vallecillo-capilla, M. Oral pregabalin for postoperative pain relief after third molar extraction : a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Invest.* 2015; 20(7): 1819-26. doi: 10.1007/s00784-015-1657-3.
4. Barbalho, J. C., Vasconcellos, R. J. H., Morais, H. H. De, & Santos, L. A. M. Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain , swelling, and trismus following third molar surgery: controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46(2):236-242. doi: 10.1016/j.ijom.2016.10.011.
5. Degirmenci, A., Yalcin E. The Effect of Pregabalin and Ibuprofen Combination for Pain after Third Molar Surgery. *Niger J Clin Pract.* 2019; 22(4): 503-510. doi: 10.4103/njcp.njcp_492_18.
6. Almeida, R. D. A. C., Lemos, C. A. A., Moraes, S. L. D. De, Pellizzer, E. P. Efficacy of corticosteroids versus placebo in impacted third molar surgery : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 48(1): 118-131. doi: 10.1016/j.ijom.2018.05.023.
7. Au, A. H. Y., Choi, S. W., Cheung, C. W., Leung, Y. Y. 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; 10(6): e0127611. doi: 10.1371/journal.pone.0127611.
8. Demirhan, A., Yasar, U., Akcan, T., Murat, A. Effect of Pregabalin and Dexamethasone Addition to Multimodal Analgesia on Postoperative Analgesia

- Following Rhinoplasty Surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2013; 37(6): 1100-6. doi: 10.1007/s00266-013-0207-0.
9. Bailey, E. Prevention and Management of Post-Operative Pain in Oral Surgery. *Prim Dent J.* 2018; 7(3): 57-63.
 10. Micó-Llorens, J.M., Satorres-Nieto, M., Gargallo-Albiol, J., Arnabat-Domínguez, J., Berini-Aytés, L., Gay-Escoda, C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62(9): 693-8. doi: 10.1007/s00228-006-0164-5.
 11. Laureano Filho, J.R., Maurette, P.E., 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: 129–32.
 12. Shah R, Mahajan A, Shah N, Dadhania AP. Preemptive analgesia in third molar impaction surgery. *Natl J Maxillofac Surg.* 2012; 3: 144-7. doi: 10.4103/0975-5950.111368.
 13. Cillo Junior, J. E., Dattilo, D. J. Pre-emptive analgesia with pregabalin and celecoxib decreases postsurgical pain following maxillomandibular advancement surgery: A randomized control clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg .* 2014; 72(10): 1909-14. doi: 10.1016/j.joms.2014.05.014.
 14. Generoso, M. B., Trevizol, A. P., Kasper, S., Cho, H. J., Cordeiro, Q., Shiozawa, P. Pregabalin for generalized anxiety disorder : an updated systematic review and meta-analysis *Int Clin Psychopharmacol.* 2017; 32(1): 49-55. doi: 10.1097/YIC.000000000000147.
 15. Jokela, R., Ahonen, J., Tallgren, M., Haanpa, M., & Korttila, K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain.* 2008; 134(1-2): 106-12. doi: 10.1016/j.pain.2007.04.002.
 16. Choi, Y. S., Jae-Kwang, S., Jong, W. S., Jong, C. K., Young, C. Y., Young, L. K. Combination of Pregabalin and Dexamethasone for Postoperative Pain and Functional Outcome in Patients Undergoing Lumbar Spinal Surgery. *Clin J Pain.* 2013; 29(1): 9-14. doi: 10.1097/AJP.0b013e318246d1a9.

17. Mathiesen, O., Jørgensen, D. G., Hilsted, K. L., Trolle, W., Stjernholm, P., Christiansen, H., Hjortsø, N.C., Dahl, J. B.. Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011; 55(3): 297-305. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02389.x.
18. Omoigui, S. The biochemical origin of pain – Proposing a new law of pain : The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. *Med Hypotheses*. 2007; 69(1): 70-82. doi: 10.1016/j.mehy.2006.11.028.
19. Lima, Alysson, C., A., Favarini, V. T. Oral dexamethasone decreases postoperative pain , swelling , and trismus more than diclofenac following third molar removal : a randomized controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg*. 2017; 21(3): 321-326. doi: 10.1007/s10006-017-0635-0.
20. Mony, D., Kulkarni, D., Shetty, L. Comparative Evaluation of Preemptive Analgesic Effect of Injected Intramuscular Diclofenac and Ketorolac after Third Molar Surgery- A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(6): ZC102-6. doi: 10.7860/JCDR/2016/17696.8045.
21. Urquhart, E. Analgesic nts and st dental pain model. *Journal of Dentistry*. 1994; 22 (6), 336-341. doi: 10.1016/0300-5712(94)90084-1.
22. Ong, C.K.S., Seymour, R.A. Pathogenesis of postoperative oral surgical pain. *Anesth Prog*. 2003; 50(1): 5-17.
23. Dahl, J.B., Møiniche, S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*. 2004; 71: 13-27. doi: 10.1093/bmb/ldh030.
24. Costa, F.W.G., Esses, D.F.S., Silva, P.G.B., Carvalho, S.R., Sá, C.D. L., Albuquerque, A.F.M., Bezerra, T.P., Ribeiro, T.R., Fonteles, C.S.R., Soares, E.C.S. Does the Preemptive Use of Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Reduce Postoperative Pain in Surgical Removal of Third Molars ? A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Prog*. 2015; 62(2): 57-63. doi: 10.2344/0003-3006-62.2.57.
25. Chincholkar, M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models : a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018; 120(6): 1315-1334. doi: 10.1016/j.bja.2018.02.066.

26. Voscopoulos, C., Lema, M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth.* 2010; 105: i69-85. doi: 10.1093/bja/aeq323.
27. González-Martínez, R, Jovani-Sancho, M.D.M., Cortell-Ballester, I. Does Psychological Profile Influence on Third Molar Extraction and Postoperative Pain? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 75(3): 484-490. doi: 10.1016/j.joms.2016.09.023.
28. Kupeli, I., Gülnahar, Y. Comparing Different Music Genres In Decreasing Dental Anxiety In Adolescents Who Underwent Third Molar Tooth Surgery in Turkey - Randomized Controlled Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 78(4): 546.e1-546.e7. doi: 10.1016/j.joms.2019.11.029.
29. Omezli, M. M., Torul, D., Kahveci, K. Does watching video increase the perioperative anxiety in patients undergoing third molar surgery? A randomized trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 78(2): 216.e1-216.e9. doi: 10.1016/j.joms.2019.09.027.
30. Gadve, V. R., Shenoi, R., Vats, V., Shrivastava, A. Evaluation of Anxiety , Pain , and Hemodynamic Changes during Surgical Removal of Lower Third Molar under Local Anesthesia. *Ann Maxillofac Surg.* 2018; 8(2): 247-253. doi: 10.4103/ams.ams_216_18.
31. Ye H, Chen R, Lian X, Huang, J., Mao, Y., Lu, R., Ai, S., Ma, W., Lin, J., Yang, H., Guo, W. Risk factors associated with postoperative pain and discomfort in oculoplastic surgery with general anesthesia: a prospective study. *J Pain Res.* 2018; 11: 407-415. doi: 10.2147/JPR.S156104.
32. Perry F, Parker RK, White PF, Clifford PA. Role of psychological factors in postoperative pain control and recovery with patient-controlled analgesia. *Clin J Pain.* 1994; 10(1): 57-63. doi: 10.1097/00002508-199403000-00008.
33. Yamashita, K., Kibe, T., Aoyama, K., Ohno, S., Kohjitani, A., Sugimura, M. The State-Trait Anxiety Inventory Is Useful for Predicting the Autonomic Nervous System State of Patients Before the Extraction of an Impacted Mandibular Third Molar. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 78(4): 538-544. doi: 10.1016/j.joms.2019.11.030.
34. Torun, A. C., Yilmaz, M. Z., Ozkan, N., Ustun, B., Koksai, E., Kaya, C. Sedative-analgesic activity of remifentanil and effects of preoperative anxiety on perceived pain in outpatient mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46(3): 379-384. doi: 10.1016/j.ijom.2016.11.005.

35. De Moraes, H.H., Vasconcellos R.J.H., de Santana Santos T, Rocha, N.S., da Costa Araújo, F.A, de Carvalho, R.W. Clinical study of hemodynamic changes comparing 4% articaine hydrochloride with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 116(1): e14-22. doi: 10.1016/j.oooo.2011.10.043.
36. Chen, Q., Wang, L., Ge, L., Gao, Y., Wang, H. The anxiolytic effect of midazolam in third molar extraction: A systematic review. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0121410. doi: 10.1371/journal.pone.0121410.
37. Crile, GW, Lower, WE. Anoci-Association. Philadelphia: Saunders; 1914: 223-5.
38. Hadhimane, A., Shankariah, M., Neswi, K.V. Pre-Emptive Analgesia with Ketamine for Relief of Postoperative Pain After Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molars. *J Maxillofac Oral Surg.* 2016; 15(2): 156-63. doi: 10.1007/s12663-015-0813-2.
39. Woolf, C.J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature.* 1983; 306(5944): 686-8. doi: 10.1038/306686a0.
40. Grape, S., Tramer, M. R. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21(1): 51-63. doi: 10.1016/j.bpa.2006.11.004..
41. Kelly, D. J., Ahmad, M. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth .* 2001; 48(10): 1000-10. doi: 10.1007/BF03016591..
42. Fletcher, M.C., Spera, J.F. Management of acute postoperative pain after oral surgery. *Dent Clin North Am.* 2012; 56(1): 95-111. doi: 10.1016/j.cden.2011.09.001.
43. Cetira Filho, L, E, Carvalho, F. S. R., Silva, P. G. B., Barbosa, D.A.F., Pereira, K. M.A., Ribeiro, T. R., Costa, F. W. G. Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: A systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020; 48(3): 293-307. doi: 10.1016/j.jcms.2020.01.016.

44. Cooper, H. J., Lakra, A., Maniker, R. B., Hickernell, T. R., Shah, R. P., Geller, J. A. Preemptive Analgesia With Oxycodone Is Associated With More Pain Following Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2019; 34(12): 2878-2883. doi: 10.1016/j.arth.2019.07.021.
45. Shah, R., Mahajan, A., Shah, N., Dadhania AP. Preemptive analgesia in third molar impaction surgery. *Natl J Maxillofac Surg*. 2012; 3(2): 144-7. doi: 10.4103/0975-5950.111368.
46. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22(5): 588-93. doi: 10.1097/ACO.0b013e328330373a.
47. Demirbas, A. E., Karakaya, M. Does Single-Dose Preemptive Intravenous Ibuprofen Reduce Postoperative Pain After Third Molar Surgery ? A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Study *J Oral Maxillofac Surg* . 2019; 77(10): 1990-1997. doi: 10.1016/j.joms.2019.04.019.
48. Joshi, A., Parara, E., Macfarlane, T.V. A double-blind randomized 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. doi: 10.1016/j.bjoms.2004.02.004.
49. Kim, K., Brar, P., Jakubowski, J., Kaltman, S., Lopez, E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107(5): 630-40. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.11.005.
50. Ngeow, W. C., Lim, D. Do Corticosteroids Still Have a Role in the Management of Third Molar Surgery ? *Adv Ther*. 2016; 33(7): 1105-39. doi: 10.1007/s12325-016-0357-y.
51. Strean, L.P., Horton, C. Hydrocortisone in dental practice. *Dent Digest*. 1954; 59: 8–16.
52. Ross, R., White, C.P. Evaluation of hydrocortisone in prevention of post-operative complications after oral surgery: a preliminary report. *J Oral Surg*. 1958; 16: 220–6.

53. Arth, G.E., Johnston, D.B.R., Fried, J., Spooncer, W.W., Hoff, D.R., Sarett, L.H. 16-Methylated steroids. I. 16 α -Methyl analogues of cortisone, a new family of anti-inflammatory steroids. *J Am Chem Soc.* 1958; 80: 3160.
54. Alcântara, C.E.P., Falci, S.G.M., Oliveira-Ferreira, F., Santos, F.C.R.R., Pinheiro, M.L.P. Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth randomized triple-blind clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 43(1): 93-8. doi: 10.1016/j.ijom.2013.05.016.
55. Perucca, E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2005; 46 Suppl 4: 31-7. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.463007.x.
56. Gilron, I. Regional Anesthesia And Pain Review article: The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bed- side perspective. *Can J Anaesth.* 2006; 53(6): 562-71. doi: 10.1007/BF03021846.
57. Karaca, O., Pinar, H. U., Turk, E., Dogan, R., Ahiskalioglu, A., Karaca, O., Solak, S. K. Effects of Single-Dose Preemptive Pregabalin and Intravenous Ibuprofen on Postoperative Opioid Consumption and Acute Pain after Laparoscopic Cholecystectomy Effects of Single-Dose Preemptive Pregabalin and Intravenous Ibuprofen on Postoperative Opioid Consumption and Acute Pain after Laparoscopic Cholecystectomy. *J Invest Surg.* 2019; 32(3): 189-195. doi: 10.1080/08941939.2017.1386738.
58. D'Arcy, Y., Mccarberg, B., Parsons, B., Behar, R., Thorpe, A., Alexander, A. Current Medical Research and Opinion, *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(8): 1353-1359. doi: 10.1080/03007995.2017.1322051.
59. Bafna, U., Rajarajeshwaran, K., Khandelwal, M., & Verma, A. P. A comparison of effect of preemptive use of oral gabapentin and pregabalin for acute post-operative pain after surgery under spinal anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014; 30(3): 373-7. doi: 10.4103/0970-9185.137270.
60. Bockbrader, H. N., Wesche, D., Miller, R., Chapel, S., Janiczek, N., & Burger, P. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(10): 661-9. doi: 10.2165/11536200-000000000-00000.

61. Cheung, C. W., Choi, W. S., Leung, Y. Y., Lui, F., Ng, J. K. F., Hei-Ho, A. M., & Irwin, M. G. A double-blind randomized crossover study to evaluate the timing of pregabalin for third molar surgery under local anesthesia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(1): 25-30. doi: 10.1016/j.joms.2011.03.056.
62. Blommel, M.L., Blommel, A.L. Pregabalin: An antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(14): 1475-82. doi: 10.2146/ajhp060371.
63. Torres-gonzález, M. I., Manzano-moreno, F. J., Vallecillo-capilla, M. F., Olmedo-gaya, M. V., Manzano-moreno, F. J. Preoperative oral pregabalin for anxiety control : a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2020; 24(7): 2219-2228. doi: 10.1007/s00784-020-03352-y.
64. Mishriky, B. M., Waldron, N. H., Habib, A. S. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain : a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015; 114(1): 10-31. doi: 10.1093/bja/aeu293.
65. Bandelow, B., Reitt, M., Röver, C., Michaelis, S., Görlich, Y., Wedekind, D. Efficacy of treatments for anxiety disorders : a meta-analysis, *Int Clin Psychopharmacol.* 2015; 30(4): 183-92. doi: 10.1097/YIC.0000000000000078.
66. Momon, A., Verdier, B., Dolomie, J., Gardette, M., Pereira, B., Curt, I., Dualé, C. A Single Preoperative Administration of Dexamethasone, Low-dose Pregabalin , or a Combination of the 2 , in Spinal Surgery , Does Not Provide a Better Analgesia Than a Multimodal Analgesic Protocol Alone *Clin J Pain.* 2019; 35(7): 594-601. doi: 10.1097/AJP.0000000000000719.
67. Mathiesen, O., Jacobsen, L. S., Holm, H. E., Randall, S. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control : a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2008; 101(4): 535-41. doi: 10.1093/bja/aen215. Epub 2008 Jul 23.
68. Demirhan, A., Akkaya, A., Tekelioglu, U. Y., Apuhan, T., Bilgi, M., Yurttas, V., Kocoglu, H. Effect of Pregabalin and Dexamethasone on Postoperative Analgesia after Septoplasty. *Pain Res Treat.* 2014; 2014(2): 850794. doi: 10.1155/2014/850794.

69. Hill, C. M., Balkenohl, M., Thomas, D. W., Walker, R., Mathé, H., Murray, G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain*. 2001; 5(2): 119-24. doi: 10.1053/eujp.2001.0235.
70. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., GPRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264–9. doi: 10.7326/ 0003-4819-151-4-200908180-00135.
71. Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., Montori, V., Gøtzsche, P.C., Devereaux, P.J. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: e1–37.
72. de Melo, D., Santos, T. S., Sehn, F., de Oliveira e Silva, E., Martins-Filho, P.S., Dourado, A.C.G. Evaluation of inorganic bovine bone graft in periodontal defects after third molar surgery. *Ann Maxillofac Surg*. 2015; 5: 198-202. doi: 10.4103/2231-0746.175765.
73. Medeiros, P.J. *Cirurgia dos Dentes Inclusos – Extração e Aproveitamento*. 1ª ed. São Paulo: Santos, 2003.
74. Menon, R. K., Gopinath, D., Li, K. Y., Leung, Y. Y., Does, M. G. B. Does the use of amoxicillin / amoxicillin – clavulanic acid in third molar surgery reduce the risk of postoperative infection? A systematic review with meta- analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 48(2): 263-273. doi: 10.1016/j.ijom.2018.08.002.
75. Humphris, G.M., Morrison, T., Lindsay, S.J. The modified dental anxiety scale: validation and United Kingdom norms. *Community Dent Health*. 1995; 12(3): 143-50.
76. Corah, N.L. Development of a dental anxiety scale. *J Dent Res*. 1969; 48(4): 596. doi:10.1177/00220345690480041801.
77. Giri, J., Pokharel, P. R., Gyawali, R., Bhattarai, B. Translation and Validation of Modified Dental Anxiety Scale: The Nepali Version. *Int Sch Res Notices*. 2017; 5495643. doi: 10.1155/2017/5495643.
78. Aitken, R.C. A growing edge of measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med*. 1969; 62:989.

79. Braz, J.R.C. Artigo Especial Monitorização da Oxigenação e da Ventilação Rev Bras Anesthesiol. 1996: 46(3): 223-240.
80. Ramsay, M. A., Savege, T. M., Simpson, B. R., Goodwin, R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J. 1974: 2(5920): 656-9. doi: 10.1136/bmj.2.5920.656.
81. Abdullah, W. A., Sheta, S. A., Nooh, N. S. Inhaled methoxyflurane (Penthrox®) sedation for third molar extraction: a comparison to nitrous oxide sedation Aust Dent J. 2011: 56(3): 296-301. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01350.x.
82. Negreiros, R. M., Biazevic, M. G. H., Jorge, W. A., Michel-Crosato, E. Relationship Between Oral Health-Related Quality of Life and the Position of the Lower Third Molar: Postoperative Follow-Up. J Oral Maxillofac Surg. 2012: 70(4): 779-86. doi: 10.1016/j.joms.2011.09.034.
83. Slade, G.D., Spencer, A.J. Development and evaluation of the oral health impact profile. Community Dent Health. 1994: 11(1): 3-11.

APÊNDICE A - Ficha de anamnese**DADOS DO PACIENTE**

Nome: _____ Prontuário: _____

Idade: _____ Sexo: M () F () Raça: _____ Tel: _____ Cel: _____

Estado civil: _____. Ocupação: _____.

Motivo da consulta: _____

Endereço: _____
_____.**História médica**

1. Sofre de alguma doença? () Sim () Não.

2. Está sob cuidados médicos? () Sim () Não.

Se sim, qual o motivo? _____.

3. Você tem ou já teve algum dos seguintes problemas de saúde?

Doenças cardiovasculares () Sim () Não.

Dor/Inchaço nas articulações () Sim () Não.

Tonturas () Sim () Não.

Anemia () Sim () Não.

Diabetes () Sim () Não.

Úlcera () Sim () Não.

Tuberculose () Sim () Não.

Sangramento () Sim () Não.

4. Foi internado ou submeteu-se a cirurgia nos últimos 10 anos? () Sim () Não.

Se sim, por quê? _____.

5. Sofreu variação de peso ultimamente? () Sim () Não.

6. Já fez tratamento radioterápico? () Sim () Não.

Se sim, qual região? _____.

Qual o motivo? _____.

7. Você é hipertenso? () Sim () Não.

8. Está grávida? () Sim () Não.

9. Possui alergia a algum medicamento? () Sim () Não.

Qual (is):_____.

10. Está tomando algum medicamento? () Sim () Não.

Se sim, qual? _____.

Hábitos / Vícios

Você fuma? () Sim () Não.

Se sim, há quanto tempo? _____. Qual a frequência? _____.

Você bebe? () Sim () Não.

Se sim, há quanto tempo? _____. Qual a frequência? _____.

Recife, PE, Data:_____/_____/_____

Assinatura do paciente

APÊNDICE B - Avaliação inicial de sinais vitais e dificuldade cirúrgica

Paciente nº: _____

Data da consulta: ____/____/____

Nome: _____

Gênero: ____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Peso: _____ Altura: _____ Índice de Massa Corporal (IMC): _____

Endereço: _____ Telefone de

contato: (____) _____

Característica dentária

	Inclusão	Angulação	Pell & Gregory	Curvatura das raízes	Número de raízes	Relação com 2º molar
38						
48						

Valor total: _____

Interpretação do Índice Pernambuco

Dificuldade cirúrgica	Escore
Baixa	8 a 12
Moderada	13 a 17
Alta	18 a 22

Classificação: _____

NÍVEL DE ANSIEDADE - CONSULTA INICIAL (T0)



ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA

Avaliação inicial dos sinais vitais (T0)

Sístole		mmHg
Diástole		mmHg
PA Média		
O2		%
FC		bpm

APÊNDICE C- Ficha de avaliação da dor

DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Data de Nascimento ____/____/____ Idade: _____ Gênero: M () F ()

Fone: (81) _____ Data ____/____/____



Escala visual analógica de dor:

30 minutos	
2 horas	
4 horas	
6 horas	
8 horas	
12 horas	
16 horas	
24 horas	
48 horas	
72 horas	

Anote aqui qualquer efeito diferente que sentiu

Analgésicos utilizados: número de analgésicos consumidos

Data	Hora	Comprimido (quantidade)

Em caso de dor forte que não responda ao analgésico de resgate contatar: Dr. Jiordanne Diniz (81) 99964-3420.

APÊNDICE D - Inventário de Spielberger – Avaliação da ansiedade-traço

Inventário de Spielberger – Traço

Leia atentamente cada item e faça um círculo ao redor do número à direita que melhor indica como você se sente agora, neste momento. Não gaste muito tempo em uma única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproxima de como você se sente neste momento.

	Afirmações	1	2	3	4
1	Sinto-me bem				
2	Canso-me facilmente				
3	Tenho vontade de chorar				
4	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser				
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente				
6	Sinto-me descansada				
7	Sou calma, ponderada e senhora de mim mesmo				
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolver				
9	Preocupo-me demais com coisas sem importância				
10	Sou feliz				
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas				
12	Não tenho muita confiança em mim mesmo				
13	Sinto-me segura				
14	Evito ter que enfrentar crises ou problemas				
15	Sinto-me deprimida				
16	Estou satisfeita				
17	Idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando				
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça				
19	Sou uma pessoa estável				
20	Fico tensa, perturbada quando penso nos meus problemas no momento				

Legenda: 1 = quase nunca 2 = às vezes 3 = freqüentemente 4 = quase sempre

APÊNDICE E – Inventário de Spielberger – Avaliação da ansiedade-estado

Inventário de Spielberger – Estado

Leia atentamente cada item e faça um círculo ao redor do número à direita que melhor indica como você se sente agora, neste momento. Não gaste muito tempo em uma única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproxima de como você se sente neste momento.

	Afirmações	1	2	3	4
1	Sinto-me bem				
2	Sinto-me segura				
3	Estou tensa				
4	Estou arrependida				
5	Sinto-me à vontade				
6	Sinto-me perturbada				
7	Estou preocupada com possíveis infortúnios				
8	Sinto-me descansada				
9	Sinto-me ansiosa				
10	Sinto-me em casa				
11	Sinto-me confiante				
12	Sinto-me nervosa				
13	Estou agitada				
14	Sinto-me uma pilha de nervos				
15	Estou descontraída				
16	Sinto-me satisfeita				
17	Estou preocupada				
18	Sinto-me super-excitada e confusa				
19	Sinto-me alegre				
20	Sinto-me bem				

Legenda: 1 = absolutamente não; 2 = um pouco; 3 = bastante; 4 = muitíssimo.

APÊNDICE F – Escala de Ansiedade Odontológica Modificada (MDAS)

Paciente:_____ Idade_____

Grupo:_____ Sexo:_____ Data:_____/_____/_____.

CONSULTA INICIAL

**CONSEGUE INDICAR-NOS O QUANTO FICA ANSIOSO (SE É QUE FICA ANSIOSO) COM A SUA
IDA AO DENTISTA?**

POR FAVOR, INDIQUE, ASSINALANDO A RESPECTIVA OPÇÃO COM UM X.

1. Se você tivesse que ir ao dentista amanhã, como se sentiria?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐

2. Quando se encontra na sala de espera do ambulatório, esperando ser chamado pelo dentista, como se sente?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐

3. Quando você está na cadeira odontológica esperando que o dentista comece a trabalhar nos seus dentes com a turbina, como você se sente?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐

4. Você está na cadeira odontológica para ter seus dentes limpos. Enquanto você aguarda o dentista pegar os instrumentos que ele usará para raspar seus dentes perto da gengiva, como você se sente?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐

5. Se você estiver para ser anestesiado em sua gengiva, acima de um dente superior posterior, como você se sentiria?

Nada	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐	Ansioso ☐

TOTAL DE PONTOS:_____

APÊNDICE G – Avaliação do nível de sedação e sinais vitais

Lado/Medicação: _____ Data: ____/____/____

NÍVEL DE SEDAÇÃO – Escala de Ramsay

	T0	T1	T2
Pontuação			

T0: 1h após medicação; T1: momento da exodontia; T2: após sutura.

SINAIS VITAIS

Cálculo da Média da pressão sanguínea

(MPS): $PD + 1/3 (PS - PD) =$ _____.

	T1	T2	T3	T4	T5
PS					
PD					
MPS					
SpO ₂					
FC					

Descrição cirúrgica

	Retalho	Osteotomia	Odontosseção	Tempo operatório	Número de tubetes anestésicos
38					
48					

APÊNDICE H – Avaliação Visual e Verbal de Ansiedade

Paciente: _____ N° _____

Data: ____/____/____

PRÉ-MEDICAÇÃO

Escala Visual Análogica:

0 _____ 10
Nenhuma ansiedade Ansiedade severa

Escala Verbal:

0 – Nenhuma ansiedade

1 – Pouca ansiedade

2 – Ansiedade Moderada

Pontuação: _____

3 – Ansiedade Intensa

4 – Ansiedade Severa

PÓS-MEDICAÇÃO

Escala Visual Análogica:

0 _____ 10
Nenhuma ansiedade Ansiedade severa

Escala Verbal:

0 – Nenhuma ansiedade

1 – Pouca ansiedade

2 – Ansiedade Moderada

Pontuação: _____

3 – Ansiedade Intensa

4 – Ansiedade Severa

APÊNDICE I – Questionário avaliação da qualidade de vida – OHIP-14

Dimensão	Questão/Pergunta	Resposta/Escala*
Limitação Funcional	Você já teve dificuldade em pronunciar algumas palavras por causa de problemas com seus dentes, boca, ou dentaduras?	(0) (1) (2) (3) (4)
	Você sentiu que o seu paladar piorou por causa de problemas com seus dentes, boca, ou dentadura?	(0) (1) (2) (3) (4)
Dor (Física)	Você já teve dor na boca?	(0) (1) (2) (3) (4)
	Você já achou desconfortável mastigar algum alimento por causa de problemas com seus dentes, boca, ou dentadura?	(0) (1) (2) (3) (4)
Desconforto Psicológico	Você já se ficou preocupado por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentadura?	(0) (1) (2) (3) (4)
	Você já se sentiu tenso(a)/estressado(a) devido a problemas com seus dentes, boca ou dentadura?	(0) (1) (2) (3) (4)
Inaptidão Física	Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?	(0) (1) (2) (3) (4)
	Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?	(0) (1) (2) (3) (4)
Inaptidão Psicológica	Você já teve dificuldade para relaxar devido a problemas com seus dentes, boca ou dentadura?	(0) (1) (2) (3) (4)
	Você já ficou um pouco envergonhado(a) por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentadura?	(0) (1) (2) (3) (4)
Inaptidão Social	Você já se sentiu um pouco irritado(a) com outras pessoas por causa de problemas com seus dentes, boca, ou dentaduras?	(0) (1) (2) (3) (4)
	Você teve dificuldades em fazer suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?	(0) (1) (2) (3) (4)
Incapacidade	Você sentiu que a vida em geral ficou pior por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?	(0) (1) (2) (3) (4)
	Você já ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?	(0) (1) (2) (3) (4)

* (0) = nunca; (1) = poucas vezes; (2) = ocasionalmente; (3) = frequentemente; (4) = muito frequentemente.

APÊNDICE J -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Elaborado de acordo com a Resolução 466/2012-CNS/CONEP)

Convidamos V.Sa. a participar da pesquisa: **Eficácia da coadministração de pregabalina e dexametasona na analgesia multimodal preemptiva, sedação e redução da ansiedade nas cirurgias de terceiros molares**, sob responsabilidade do pesquisador José Rodrigues Laureano Filho e sua equipe: Ana Cláudia Amorim Gomes Dourado e Jiordanne Araújo Diniz. O objetivo é avaliar a eficácia da coadministração de dexametasona e pregabalina no controle da dor e sua influência sobre o controle da ansiedade e sedação nas exodontias de terceiros molares inferiores. Para realização deste trabalho usaremos os seguintes métodos: exodontia de terceiros molares inferiores inclusos bilaterais, avaliação da dor pós-operatória, do consumo de analgésicos de resgate, da ansiedade através de questionário e de parâmetros hemodinâmicos e avaliação do nível de sedação obtido.

Esclarecemos que manteremos em anonimato, sob sigilo absoluto, durante e após o término do estudo, todos os dados que identifiquem o sujeito da pesquisa usando apenas, para divulgação, os dados inerentes ao desenvolvimento do estudo. Informamos também que após o término da pesquisa, serão destruídos de todo e qualquer tipo de mídia que possa vir a identificá-lo tais como filmagens, fotos, gravações, etc., não restando nada que venha a comprometer o anonimato de sua participação agora ou futuramente.

Quanto aos riscos e desconfortos, podemos relatar infecção, sangramento, edema, parestesia (sensação de anestesia) em lábio inferior ou língua, trismo e dor pós-operatória.

Caso você venha a sentir algo dentro desses padrões, comunique ao pesquisador para que sejam tomadas as devidas providências como a substituição de medicamentos, reorientações de conduta, controle de sangramento, drenagem de infecção.

O benefício esperado com o resultado desta pesquisa é o validar uma nova estratégia antinociceptiva com a coadministração de dexametasona e pregabalina para melhorar a qualidade de vida dos pacientes através da redução da dor, do consumo de analgésicos e anti-inflamatórios de resgate no pós-operatório, tendo como benefício adicional a ação sobre a redução da ansiedade. O (A) senhor (a) terá os seguintes direitos: a garantia de esclarecimento e resposta a qualquer pergunta; a liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer momento sem prejuízo para si ou para seu tratamento (se for o caso); a garantia de que em caso haja algum dano a sua pessoa (ou o dependente), os prejuízos serão assumidos pelos pesquisadores ou pela instituição responsável.

Inclusive, acompanhamento médico e hospitalar (se for o caso). Caso haja gastos adicionais, os mesmos serão absorvidos pelo pesquisador.

Nos casos de dúvidas e esclarecimentos o (a) senhor (a) deve procurar os pesquisadores José Rodrigues Laureano Filho (Contato: (81) 99735-0028), Ana Cláudia Amorim Gomes Dourado (Contato: (81) 99177-1476) e Jiordanne Araújo Diniz (Contato: (81) 99964-3420), rua Arnóbio Marques, nº 310 – Santo Amaro - Recife - PE, CEP: 50100-130, contato: (81) 3184-1468.

Caso suas dúvidas não sejam resolvidas pelos pesquisadores ou seus direitos sejam negados, favor recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco, localizado à Av. Agamenon Magalhães, S/N, Santo Amaro, Recife-PE, telefone 81-3183-3775 ou ainda através do e-mail comite.etica@upe.br.

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____, após ter recebido todos os esclarecimentos e ciente dos meus direitos, concordo em participar desta pesquisa, bem como autorizo a divulgação e a publicação de toda informação por mim transmitida, exceto dados pessoais, em publicações e eventos de caráter científico. Desta forma, assino este termo, juntamente com o pesquisador, em duas vias de igual teor, ficando uma via sob meu poder e outra em poder do(s) pesquisador (es).

Recife - PE: Data: ____/____/____

Assinatura do paciente

Assinatura do Pesquisador