

**UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI**

**Programa de Pós-Graduação em Odontologia**

**Rafael Alvim Magesty**

**ANALGESIA PREEMPTIVA ORAL EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES**

**INFERIORES: uma meta-análise em rede.**

**Diamantina**

**2021**

**Rafael Alvim Magesty**

**ANALGESIA PREEMPTIVA ORAL EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES  
INFERIORES: uma meta-análise em rede.**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Saulo Gabriel Moreira Falci  
Coorientadora: Profa. Dra. Endi Lanza Galvão

**Diamantina**

**2021**

### Catlogação na fonte - Sisbi/UFVJM

M169a Magesty, Rafael Alvim  
2021 Analgesia preemptiva oral em cirurgias de terceiros molares inferiores [manuscrito] : uma meta-análise em rede / Rafael Alvim Magesty. -- Diamantina, 2021.  
168 p. : il.

Orientador: Prof. Saulo Gabriel Moreira Falci.  
Coorientador: Prof. Endi Lanza Galvão.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) -- Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Diamantina, 2021.

I. Terceiro molar. 2. Anti-inflamatório. 3. Analgésico. 4. Dor. 5. Edema - Trismo. I. Falci, Saulo Gabriel Moreira. II. Galvão, Endi Lanza. III. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. IV. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFVJM  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Bibliotecário Rodrigo Martins Cruz / CRB6-2886  
Técnico em T.I. Thales Francisco Mota Carvalho



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI

RAFAEL ALVIM MAGESTY

ANALGESIA PREEMPTIVA ORAL EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES: UMA META-ANÁLISE  
EM REDE

**Dissertação** apresentada ao programa de Pós-Graduação em **Odontologia** da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, **nível de Mestrado**, como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em 04/05/2021**.

Orientador: Prof. **Saulo Gabriel Moreira Falci**

Data de aprovação 04/05/2021.

Prof. **Saulo Gabriel Moreira Falci** - (UFVJM)

Prof. **Luis Otávio de Miranda Cota** - (UFMG)

Profa. **Raquel Gonçalves Vieira Andrade** - (UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Saulo Gabriel Moreira Falci, Servidor**, em 06/05/2021, às 09:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luis Otávio de Miranda Cota, Usuário Externo**, em 07/05/2021, às 15:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raquel Gonçalves Vieira de Andrade, Usuário Externo**, em 07/05/2021, às 17:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufvjm.edu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufvjm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0329115** e o código CRC **88122A32**.

[https://sei.ufvjm.edu.br/sei/controlador.php?acao=documento\\_imprimir\\_web&acao\\_origem=arvore\\_visualizar&id\\_documento=356963&infra\\_siste...](https://sei.ufvjm.edu.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=356963&infra_siste...) 1/2



## AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial minha mãe *Rosane* e meu pai *Carlos Alberto*, pelos sacrifícios e apoio. Aos meus avós *Alvim, Maria e Cota (in memoriam)* que sempre olharam e rezaram por mim. Ao meu tio *Luciano*, por sempre procurar estar presente, mesmo estando longe e por sempre se preocupar comigo.

À minha namorada, *Lara*, que esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis. Sempre me acalmou e motivou nas escolhas que fiz. Obrigado pelo companheirismo e por caminhar junto comigo.

Aos irmãos de república que compartilharam comigo as alegrias e percalços do dia-dia. Vou levar para sempre nossa amizade e as inúmeras histórias. Como dizíamos: “Entramos amigos, saímos irmãos”.

Ao meu amigo e orientador, professor *Saulo*, por ter me apadrinhado no 7º período da graduação. Agradeço a confiança, paciência e as inúmeras oportunidades dadas a mim! Agradeço pelas críticas, por nunca deixar que me acomode “*Mar calmo nunca fez bom marinheiro*”. Não consigo descrever em palavras o quanto sou grato por tudo o que você já fez por mim. Obrigado pela amizade sincera.

À *Endi*, obrigada por todo incentivo acadêmico, pela paciência em atender as minhas solicitações e por sempre me estimular a querer evoluir.

Aos mestres. *Olga*, um exemplo máximo de dedicação e amor a docência. Foi uma honra trabalhar com você! *Patrícia*, muito obrigado pelos ensinamentos desde o PET. *Dhelfeson*, obrigado pela parceria e conselhos. *Cássio* pelas inúmeras oportunidades em acompanhar as brilhantes cirurgias que conduziu.

Às secretárias do PPGODONTO e Departamento de Odontologia, *Gislene e Josi*, por serem tão prestativas e atenciosas. À *Vaninha e Zé Newton* por todo o suporte na Clínica de Cirurgia.

Aos professores, por todo conhecimento transmitido. Em especial, aos professores *Ana Terezinha, Karine, Rodrigo, Andreza, Esmeralda, Marcos, Thiago, João e Dimitri (in memoriam)*.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e a Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), pelo incentivo financeiro e fornecimento de recursos para minha pesquisa.

À *Glaciele*, por todas as dúvidas sanadas, pela paciência em explicar, pela qualidade com que desenvolve suas atividades e nos inspira a procurar sempre a evoluir e realizar tudo da melhor maneira possível. Aprendi muito com você!

Aos companheiros de pesquisa, *Késsia e Ighor*, pela parceria no desenvolvimento dos projetos.

Aos companheiros de pós, em especial *Débora e Bianca* pela disponibilidade em ajudar.

E por fim, aos alunos pelas trocas de conhecimento e por permitirem o meu desenvolvimento como docente.

*“Sedare dolorem opus divinum est”*

(Aliviar a dor é obra divina)

Hipócrates

## RESUMO

A presente revisão sistemática com meta-análise em rede, teve por objetivo comparar a performance de analgesia pre-emptiva por via oral em medicamentos avaliados em ensaios clínicos randomizados, considerando os desfechos: consumo médio de analgésicos, dor, edema e trismo em cirurgias de terceiros molares mandibulares. Além disso, diferentes tipos de medicamentos foram classificados com base em seu desempenho. Esta revisão sistemática foi realizada com base nas diretrizes Cochrane e PRISMA. A qualidade da evidência e a meta-análise em rede foram conduzidas utilizando a ferramenta do GRADE e o Software R, respectivamente. Cinco bases de dados foram pesquisadas, além de uma busca manual na literatura cinzenta, e os artigos foram selecionados com base na estratégia PICO. Um total de 5123 artigos foram encontrados. Desses, trinta e sete artigos foram incluídos. A Nimesulida (100mg) foi a terapia medicamentosa mais bem classificada (97,8%) com relação ao consumo médio de analgésicos, assim como em todos os tempos pós-operatórios para o desfecho dor: 6 horas (MD: -3.55, 95% CI: -4.87 to -2.23), 12 horas (MD: -3.95 CI95% -6.62 to -1.27) e 24 horas (MD: -1.85, 95% CI: -2.94 to -0.76). A Dexametasona (8mg) associada à Nimesulida (100mg) apresentou maior redução do edema e trismo após o 3º dia pós-operatório. Já no 1º dia pós-operatório o Ampiroxicam (27mg) apresentou menor média de trismo (MD: -6.30, 95% CI: -7.79 to -4.81). Em conclusão, a Nimesulida (100mg) demonstra ser a medicação preemptiva mais eficaz para o controle da dor pós-operatória. Sua associação à Dexametasona (8mg) demonstrou os melhores resultados para o controle do edema e trismo após o terceiro dia pós-operatório.

**Palavras chave:** Terceiro molar, Anti-inflamatório, Analgésico, Dor, Edema, Trismo

## ABSTRACT

The present systematic review with network meta-analysis aimed to compare the performance of preemptive analgesia by oral route in drugs evaluated in randomized clinical trials, considering the outcomes: average consumption of analgesics, pain, edema and trismus in surgeries mandibular third molars. In addition, different types of drugs have been classified based on their performance. A systematic review was carried out based on the Cochrane and PRISMA guidelines. The quality of the evidence and the network meta-analysis were conducted using the GRADE tool and Software R, respectively. Five databases were searched, in addition to a manual search in the gray literature, and the articles were selected based on the PICO strategy. A total of 5123 articles were found. Of these, thirty-seven articles were included. Nimesulide (100mg) was the best classified drug therapy (97.8%) in relation to the average consumption of analgesics, as well as at all postoperative times for the pain outcome: 6 hours (MD: -3.55, 95% CI: -4.87 to -2.23), 12 hours (MD: -3.95 CI95% -6.62 to -1.27) and 24 hours (MD: -1.85, 95% CI: -2.94 to -0.76). Dexamethasone (8mg) associated with Nimesulide (100mg) showed a greater reduction in edema and trismus after the 3rd postoperative day. On the 1st postoperative day, Ampiroxicam (27mg) had the lowest mean of trismus (MD: -6.30, 95% CI: -7.79 to -4.81). In conclusion, Nimesulide (100mg) proves to be the best medication for the control of postoperative pain. And its association with Dexamethasone (8mg) demonstrated the best results for the control of edema and trismus after the third postoperative day.

**Keywords:** Third molar, Anti-inflammatory, Analgesic, Pain, Edema, Trismus



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. PRISMA <i>Flow Diagram</i> .....	59
Figura 2. Meta-análise par-a-par para média de consumo de analgésicos .....	60
Figura 3. Rede de intervenções para média de consumo de analgésico .....	61
Figura 4. Meta-análise em rede para o consumo médio de analgésicos .....	62
Figura 5. Consumo médio de analgésicos - GRADE .....	63
Figura 6. Sucra para o consumo médio de analgésicos .....	67
Figura 7. Meta-análise par-a-par para dor em 6 horas pós-operatório .....	68
Figura 8. Rede de intervenções para dor em 6 horas pós-operatório .....	69
Figura 9. Meta-análise em rede para Dor em 6 horas pós-operatório .....	70
Figura 10. Dor – 6 horas pós-operatório - GRADE .....	71
Figura 11. SUCRA para dor em 6 horas pós-operatório .....	74
Figura 12. Meta-análise par-a-par para dor em 12 horas pós-operatório .....	75
Figura 13. Rede de intervenções para dor em 12 horas pós-operatório .....	76
Figura 14. Meta-análise em rede para dor em 12 horas pós-operatório .....	77
Figura 15. Dor – 12 horas pós-operatório - GRADE .....	78
Figura 16. SUCRA para dor em 12 horas pós-operatório .....	81
Figura 17. Meta-análise par-a-par para dor em 24 horas pós-operatório .....	82
Figura 18. Rede de intervenções para dor em 24 horas pós-operatório .....	83
Figura 19. Meta-análise em rede para dor em 24 horas pós-operatório .....	84
Figura 20. Dor – 24 horas pós-operatório - GRADE .....	85
Figura 21. SUCRA para dor em 24 horas pós-operatório .....	88
Figura 22. Meta-análise par-a-par para edema no 1º dia pós-operatório.....	89
Figura 23. Rede de intervenções para edema no 1º dia pós-operatório.....	90
Figura 24. Meta-análise em rede para edema no 1º dia pós-operatório.....	91
Figura 25. Edema – 1º dia pós-operatório – GRADE .....	92
Figura 26. Sucra para edema no 1º dia pós-operatório.....	95
Figura 27. Meta-análise par-a-par para edema no 3º dia pós-operatório.....	96
Figura 28. Meta-análise em rede para edema no 3º dia pós-operatório.....	97
Figura 29. Edema – 3º dia pós-operatório – GRADE.....	98
Figura 30. Meta-análise par-a-par para edema no 7º dia pós-operatório.....	99
Figura 31. Rede de intervenções para o edema no 7º dia pós-operatório.....	100

Figura 32. Meta-análise em rede para edema no 7º dia pós-operatório.....	101
Figura 33. Edema – 7º dia pós-operatório – GRADE.....	102
Figura 34. Sucra para edema no 7º dia pós-operatório.....	104
Figura 35. Meta-análise par-a-par para trismo no 1º dia pós-operatório.....	105
Figura 36. Rede de intervenções para o trismo no 1º dia pós-operatório.....	106
Figura 37. Meta-análise em rede para trismo no 1º dia pós-operatório.....	107
Figura 38. Trismo – 1º dia pós-operatório – GRADE.....	108
Figura 39. SUCRA para trismo no 1º dia pós-operatório.....	112
Figura 40. Meta-análise par-a-par para trismo no 3º dia pós-operatório.....	113
Figura 41. Rede de intervenções para o trismo no 3º dia pós-operatório.....	114
Figura 42. Meta-análise em rede para trismo 3º dia pós-operatório.....	115
Figura 43. Trismo – 3º dia pós-operatório – GRADE.....	116
Figura 44. Sucra para trismo 3º dia pós-operatório.....	117
Figura 45. Análise do risco de viés - Consumo médio de analgésicos.....	118
Figura 46. Análise do risco de viés - Dor.....	120
Figura 47. Análise do risco de viés - Edema.....	122
Figura 48. Análise do risco de viés - Trismo.....	123

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Motivo para exclusão dos estudos após a leitura na íntegra .....	124
Tabela 2. Características dos pacientes e estudos.....	135
Tabela 3. Características dos estudos .....	142
Tabela 4. <i>League table</i> : diferença média para o Consumo de analgésicos .....	148
Tabela 5. <i>League table</i> : diferença média para Dor após 6 horas.....	149
Tabela 6. <i>League table</i> : diferença média para Dor após 12 horas.....	150
Tabela 7. <i>League table</i> : diferença média para Dor após 24 horas.....	151
Tabela 8. <i>League table</i> : diferença média para Edema após 1 dia.....	152
Tabela 9. <i>League table</i> : diferença média para Edema após 7 dias .....	153
Tabela 10. <i>League table</i> : diferença média para Trismo após 1 dia de pós-operatório .....	154

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
UFVJM	Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
EVA	Escala Visual Analógica
AIES	Anti-inflamatórios esteroidais
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
NMA	Meta-análise em rede
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....</b>	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
2.1 Exodontia dos terceiros molares inferiores .....	16
2.2 Complicações pós-operatórias.....	17
2.3 Analgesia pre-emptiva em cirurgias de terceiros molares inferiores .....	18
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>20</b>
<b>3 ARTIGO.....</b>	<b>24</b>
Resumo .....	25
Introdução.....	26
Materiais e métodos.....	27
Protocolo e registro.....	27
Estratégia de busca .....	28
Critérios de seleção.....	28
Extração de dados.....	30
Avaliação do risco de viés.....	31
Análise estatística .....	31
Certeza de evidência.....	32
Resultados.....	32
Discussão.....	46
Referências .....	51
Figuras .....	59
Tabela .....	124

<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>155</b>
<b>APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA .....</b>	<b>156</b>
<b>ANEXO A – GUIA PARA AUTORES.....</b>	<b>157</b>

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A remoção dos terceiros molares inferiores impactados é particularmente invasiva e está frequentemente associada a dor pós-operatória, edema e trismo, que geram um impacto negativo na qualidade de vida do paciente (KANO *et al.*, 2020; DUARTE *et al.*, 2018). O processo inflamatório desencadeado por esse procedimento também é responsável por significativo desconforto funcional e estético (MARTINS *et al.*, 2020).

Tendo em vista o impacto negativo na qualidade de vida, a modulação do processo inflamatório através de protocolos medicamentosos se faz necessária. Assim, a administração de medicamentos reduz as complicações pós-operatórias e melhora a qualidade de vida (LIMA *et al.*, 2017; DUARTE *et al.*, 2018).

Nesse sentido, medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e os corticosteroides são efetivos em retardar e prevenir complicações pós-operatórias em cirurgias de terceiros molares (KAUR *et al.*, 2014; CETIRA FILHO *et al.*, 2020; LARSEN *et al.*, 2018; DE SOUZA *et al.*, 2018; FERNANDES *et al.*, 2017; FALCI *et al.*, 2017).

Uma maneira de modular a resposta inflamatória gerada pela exodontia é através da analgesia pre-emptiva. Essa forma de terapêutica tem como objetivo, prevenir a hiperalgesia pós-operatória com a utilização de fármacos previamente ao estímulo nocivo (COSTA *et al.*, 2015; GONZÁLEZ-BARNADAS *et al.*, 2020). Diferentes grupos de medicamentos têm sido empregados, de forma pre-emptiva, para reduzir a resposta inflamatória, como drogas anti-inflamatórias esteroides e não esteroides, assim como analgésicos (KANO *et al.*, 2020; COSTA *et al.*, 2015; MOJSA *et al.*, 2017; BARBALHO *et al.*, 2017).

Existem algumas revisões sistemáticas, com meta-análises convencionais, que comparam par a par, a eficácia dos medicamentos usados para analgesia oral pre-emptiva em cirurgias de terceiros molares (CETIRA FILHO *et al.*, 2020; COSTA *et al.*, 2015; FALCI *et al.*, 2017). No entanto, ainda não há uma revisão sistemática com meta-análise em rede que compare todos os anti-inflamatórios e analgésicos disponíveis em ensaios clínicos randomizados publicados. Desta forma, a comparação de todos os protocolos em um único estudo, deixaria mais claro qual é o protocolo medicamentoso mais eficaz, administrado por via oral, para analgesia pre-emptiva na extração de terceiros molares inferiores.

Portanto, o objetivo desta revisão sistemática foi comparar os protocolos de analgesia pre-emptiva via oral em cirurgias de terceiros molares inferiores que foram utilizados por meio de ensaios clínicos randomizados, considerando a redução do consumo de analgésico

nas primeiras 24 horas. Além disso, o alívio da dor pós-operatória nas primeiras 24 horas, o edema e o trismo.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Exodontia de terceiros molares inferiores**

A remoção profilática dos terceiros molares assintomáticos foi indicada por muito tempo em alguns países, sendo ele impactado ou totalmente erupcionado. Essa indicação é baseada no fato de que esse dente, quando retido, aumenta o risco de patologias para as estruturas vizinhas em longo prazo, além de que sua remoção em uma idade avançada pode frequentemente causar complicações mais graves (RENTON *et al.*, 2012). Porém, uma revisão publicada pela Cochrane concluiu que não existe evidência que indique a remoção generalizada do terceiro molar assintomático. Desta forma, cada caso deve ser avaliado de forma individual e em intervalos regulares (GHAEMINIA *et al.*, 2020).

Os terceiros molares inferiores são dentes com uma alta taxa de impactação, desta forma, podem acarretar o desenvolvimento de cáries (FALCI *et al.*, 2012), pericoronarite, reabsorção da raiz do segundo molar e desenvolvimento de cistos e tumores (SANTOS *et al.*, 2020; PATEL *et al.*, 2016). Desta maneira, a exodontia dos terceiros molares inferiores é uma das intervenções mais recomendadas dentre as cirurgias orais (RENTON *et al.*, 2001). A remoção cirúrgica dos terceiros molares pode ser invasiva aos tecidos bucais, ocasionando um processo inflamatório, que pode causar dor, edema e trismo (ALCANTARA *et al.*, 2013).

Frequentemente é necessária a realização de técnicas para facilitar a remoção do terceiro molar, dentre elas, as mais comuns são a osteotomia e odontosseção. Sistemas rotatórios têm sido utilizados por muitos anos para realizar osteotomias e odontosseções, mas existem vários problemas que persistem apesar da evolução tecnológica, como: superaquecimento do osso circundante, com subsequente necrose, acúmulo de resíduos ósseos, vibração e desconforto do paciente (RASHAD *et al.*, 2015). Novas tecnologias, como: sistema piezoelétrico e a utilização do laser de érbio (Er): YAG, foram introduzidas nas cirurgias maxilofaciais com o intuito de reduzir ou eliminar os efeitos adversos causados pelos procedimentos cirúrgicos, além de torná-los mais eficazes e seguros (CIVAK *et al.*, 2020). Além do mais, a extração do terceiro molar tem sido amplamente usada para analisar a eficácia dos medicamentos para o controle da dor. Este procedimento cirúrgico frequente causa início



rápido de dor leve a intensa na maioria dos pacientes. Além disso, a maioria dessas extrações são feitas sob anestesia local, o que facilita a avaliação da dor (GONZÁLEZ-BARNADAS *et al.*, 2020).

## 2.2 Complicações pós-operatórias

A realização de uma exodontia gera um trauma tecidual local, levando à resposta inflamatória, que em alguns casos devido a maior manipulação tecidual pode ser exacerbada (ANDRADE *et al.*, 2014). O resultado dessa resposta exacerbada é um processo inflamatório intenso que comumente reflete em dor, edema e trismo principalmente (ALEXANDER *et al.*, 2000).

A principal enzima envolvida nesse processo inflamatório é a fosfolipase A2. Já foram propostos alguns mecanismos de ação anti-inflamatória para os corticosteroides, mas a ação inibitória dessa enzima talvez seja o mais relevante (FERREIRA *et al.*, 1990). A inativação dessa enzima reduz a disponibilidade de ácido araquidônico liberado nas membranas das células que participam da resposta inflamatória. Dessa forma, a ação enzimática da COX-2 e da 5-lipoxigenase fica prejudicada, devido a menor oferta de substrato, e conseqüentemente menor produção de prostaglandinas e leucotrienos (ANDRADE *et al.*, 2014).

Alguns medicamentos são utilizados a fim de modular a resposta inflamatória, como os corticosteroides. A ação dos corticosteroides é conseguida de maneira indireta. De forma simplificada, primeiramente eles induzem a síntese de lipocortinas, um grupo de proteínas responsáveis pela inibição da fosfolipase A2. Com isso, irão reduzir a disponibilidade do ácido araquidônico e, por consequência, a síntese de substâncias pró-inflamatórias (KIM *et al.*, 2009).

Existem inúmeras complicações que podem ocorrer após a remoção dos terceiros molares inferiores. Algumas são menos frequentes como fratura, hemorragia e parestesia, já outros como osteíte alveolar e infecção são mais presentes na prática clínica (DOS SANTOS CANELLAS *et al.*, 2020; BOULOUX *et al.*, 2007; RAMOS *et al.*, 2016). Contudo, as complicações mais frequentes e mais estudadas, são a dor, o edema e o trismo (ALCANTARA, *et al.*, 2013; DE SOUZA *et al.*, 2018)

O trismo é caracterizado pela limitação da abertura bucal, causada por inflamação dos músculos da mastigação, gerando espasmo muscular. Algumas intercorrências podem causar o trismo, dentre elas, injeções anestésicas em excesso, procedimento cirúrgico

prolongado e infecções pós-operatórias. Além disso, o trismo pode estar ligado ao edema causado pela cirurgia (LARSEN *et al.*, 2018; MARCIANI *et al.*, 2012).

Na maioria dos pacientes a dor é severa logo após a cirurgia, e prolongada até 48 horas após o procedimento. Assim como a dor, o edema tende a ser mais intenso nos dias logo após a cirurgia e com provável redução nos dois dias seguintes, retornando ao normal de três a cinco dias após a cirurgia (FALCI *et al.*, 2017; MARCIANI *et al.*, 2012). Mesmo que essas complicações sejam temporárias, durante o período de recuperação o paciente pode ficar limitado para realizar suas atividades e sofrer com desconforto físico e psicológico, o que impacta diretamente na qualidade de vida. Além disso, quanto mais longo esse período, mais dispendioso é o tratamento, tendo que arcar com o custo dos medicamentos (MAGESTY *et al.*, 2016; DUARTE *et al.*, 2018).

Dentre esses medicamentos o que mais se destaca é a dexametasona, a qual possui diversos estudos comprovando sua eficácia (FERNANDES *et al.*, 2018). Entretanto, esses medicamentos podem causar efeitos colaterais, como: retenção de líquidos, aumento da glicemia e pressão arterial. Além de serem contraindicados para pacientes portadores de doença fúngica sistêmica e doenças psicóticas, por exemplo (ANDRADE *et al.*, 2014). Dessa forma, estudos para testar novos protocolos que ajudem na modulação da resposta inflamatória e que não gerem efeitos colaterais significativos aos pacientes são extremamente relevantes.

### **2.3 Analgesia pre-emptiva em exodontias de terceiros molares inferiores**

Os protocolos mais utilizados na analgesia pre-emptiva em cirurgias de terceiros molares inferiores incluem fármacos corticoides esteroidais ou não e/ou analgésicos (opioides ou não), que tem como objetivo principal amenizar os estímulos nociceptivos, e modular a dor pós-operatória (CETIRA FILHO *et al.*, 2020; GONZÁLEZ-BARNADAS *et al.*, 2020). Esse tipo de protocolo é realizado previamente ao estímulo danoso, o qual pode ser administrado através de várias vias, tais como: oral, intramuscular, submucosa, intravenosa, entre outros (FALCI *et al.*, 2017; FERNANDES *et al.*, 2018; LAU *et al.*, 2020).

Para que haja um efeito relevante, o fármaco deve ser utilizado no momento exato em relação ao horário da cirurgia, respeitando a meia vida plasmática de cada medicamento, a fim de manter um nível plasmático ideal, que permaneça durante a fase inflamatória, desta forma impedindo a sensibilização central (CETIRA FILHO *et al.*, 2020; ZHU, 2020).

Nos estudos realizados nos últimos 50 anos, pode-se observar uma extensa gama de protocolos medicamentosos empregados para analgesia pre-emptiva por via oral. Em 1978,

um estudo realizado testando o efeito do Ibuprofeno na analgesia pre-emptiva, demonstrou que o seu uso pré-operatório prolongou o início e diminuiu a gravidade da dor após a remoção dos terceiros molares, em relação aos pacientes que receberam o placebo previamente (DIONNE et al., 1978). Oito anos depois um estudo foi realizado comparando o Acetaminofeno com placebo, e observou-se que, os pacientes que receberam a dose de 1000mg previamente ao procedimento cirúrgico apresentaram um atraso significativo no quadro de dor, assim como a sua intensidade (MOORE et al., 1986). Já na década 90, outro estudo comparou a eficácia do Diclofenaco de sódio de liberação rápida com o de liberação lenta. O ensaio clínico demonstrou que ambas as apresentações do medicamento foram eficazes em reduzir a dor pós-operatória, através de uma dose única (HYKRAS et al., 1992). No início do século 21, Pektas comparou a eficácia pre-emptiva do Diflunisal e lornoxicam para prevenção das complicações de uma cirurgia de terceiro molar inferior e conclui que não houve superioridade significativa em algum dos fármacos, ambos se mostraram eficazes em diminuir a dor pós-operatória (PEKTAS et al., 2006).

Dando sequência na série histórica, em 2012, outro estudo comparou a combinação do Tramadol associado a Dexametasona e ao Diclofenaco de Sódio. A primeira combinação demonstrou ser mais eficaz em reduzir a intensidade da dor pós-operatória nas primeiras doze horas, assim como a redução do edema e trismo (DE SOUSA-SANTOS et al., 2012). No fim da década passada, Xie et al., publicou um estudo que comparou a dose única pre-emptiva de Acetaminofeno (500mg) com Celecoxibe (200mg). Nesse estudo o Celecoxibe (200mg) apresentou um efeito analgésico preemptivo significativo, resultando na diminuição do uso da medicação de resgate (XIE et al., 2019). Por fim, no presente ano, foi realizado um ECR comparando a eficácia de analgesia pre-emptiva de cinco medicamentos (Nimesulida 100mg, Ibuprofeno 600mg, Acetaminofeno 1000mg, Dexametasona 4mg e Ketoprofeno 100mg). Esse estudo concluiu que a Nimesulida e o Ibuprofeno demonstraram efeitos preemptivo benéficos, portanto devem ser considerados como fármacos de escolha para analgesia pre-emptiva (SANTOS et al., 2021).

## REFERÊNCIAS

- ALCÂNTARA CE et al. 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.** 2013 Jan;43(1):93-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810681> [Accessed 11 May 2018]
- ALEXANDER, Roger E.; THRONDSO, Roger R. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 90, n. 4, p. 406-415, 2000.
- ANDRADE, Eduardo Dias de. Prevenção e Controle da Dor. In: ANDRADE, Eduardo Dias de (Org.). *Terapêutica medicamentosa em odontologia* [recurso eletrônico]. 3. ed. São Paulo: **Artes Médicas**, 2014. Cap. 6. p. 43-53. (978-85-367-0214-8)
- BARBALHO, J. C. et al. Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 46, n. 2, p. 236-242, 2017.
- BOULOUX, Gary F.; STEED, Martin B.; PERCIACCANTE, Vincent J. Complications of third molar surgery. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics**, v. 19, n. 1, p. 117-128, 2007.
- CETIRA FILHO, Edson Luiz et al. 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. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 3, p. 293-307, 2020.
- CIVAK, Tayfun et al. Postoperative evaluation of Er: YAG laser, piezosurgery, and rotary systems used for osteotomy in mandibular third-molar extractions. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, 2020.
- COSTA, Fábio Wildson Gurgel et al. 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. **Anesthesia progress**, v. 62, n. 2, p. 57-63, 2015.
- DE SOUSA SANTOS, Jadson Alípio Santana et al. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. **Journal of cranio-maxillofacial surgery**, v. 40, n. 8, p. 694-700, 2012.
- DE SOUZA, Glaciele Maria et al. Is bromelain effective in controlling the inflammatory parameters of pain, edema, and trismus after lower third molar surgery? A systematic review and meta-analysis. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 3, p. 473-481, 2019.
- DIONNE, Raymond A.; COOPER, Stephen A. Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 45, n. 6, p. 851-856, 1978.
- DOS SANTOS CANELLAS, João Vitor et al. Intra-socket interventions to prevent alveolar osteitis after mandibular third molar surgery: A systematic review and network meta-analysis. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 9, p. 902-913, 2020.

DUARTE-RODRIGUES, Lucas et al. Third molar removal and its impact on quality of life: systematic review and meta-analysis. **Quality of Life Research**, v. 27, n. 10, p. 2477-2489, 2018.

FALCI, S. G. M. et al. Association between the presence of a partially erupted mandibular third molar and the existence of caries in the distal of the second molars. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 41, n. 10, p. 1270-1274, 2012.

FALCI, Saulo Gabriel Moreira et al. Preemptive effect of dexamethasone in third-molar surgery: a meta-analysis. **Anesthesia progress**, v. 64, n. 3, p. 136-143, 2017.

FERNANDES, I. A. et al. Intramuscular injection of dexamethasone for the control of pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 48, n. 5, p. 659-668, 2019.

FERREIRA, S. H. A classification of peripheral analgesics based upon their mode of action. **Migraine: spectrum of ideas**, p. 59-72, 1990.

GHAEMINIA, H. et al. Surgical removal versus retention for the management of asymptomatic disease-free impacted wisdom teeth. **Cochrane Database Syst Rev**, 2020.

GONZÁLEZ-BARNADAS, Albert et al. Efficacy and safety of selective COX-2 inhibitors for pain management after third molar removal: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Clinical oral investigations**, v. 24, n. 1, p. 79-96, 2020.

HYRKÄS, T. et al. Postoperative pain prevention by a single-dose formulation of diclofenac producing a steady plasma concentration. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 50, n. 2, p. 124-127, 1992.

KANO, Keita; KAWAMURA, Kahori; MIYAKE, Tatsuro. Effects of preemptive analgesia with intravenous acetaminophen on postoperative pain relief in patients undergoing third molar surgery: a prospective, single-blind, randomized controlled trial. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 26, n. 1, p. e64, 2021.

KAUR, Navneet et al. Comparison of the clinical efficacy of methylprednisolone with ibuprofen and ibuprofen alone on the postoperative sequelae of surgical removal of impacted third molar. **Indian Journal of Pain**, v. 28, n. 2, p. 105, 2014.

KIM, King et al. 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 Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 107, n. 5, p. 630-640, 2009.

LARSEN, Marie Kjærgaard et al. Different dosages of corticosteroid and routes of administration in mandibular third molar surgery: a systematic review. **Journal of oral & maxillofacial research**, v. 9, n. 2, 2018.

LAU, Adelyn Ai Lyn et al. Third Molar Surgery Outcomes: A Randomized Clinical Trial Comparing Submucosal and Intravenous Dexamethasone. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 2020.

LIMA, Carlos Alysson Aragão et al. Oral dexamethasone decreases postoperative pain, swelling, and trismus more than diclofenac following third molar removal: a randomized controlled clinical trial. **Oral and maxillofacial surgery**, v. 21, n. 3, p. 321-326, 2017.

MAGESTY, Rafael Alvim et al. Rotary instrument or piezoelectric for the removal of third molars: a meta-analysis. **Journal of maxillofacial and oral surgery**, v. 16, n. 1, p. 13-21, 2017.

MARCIANI, Robert D. Complications of third molar surgery and their management. **Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America**, v. 20, n. 2, p. 233-251, 2012.

MARTINS-DE-BARROS, A. V. et al. Is Dexamethasone superior to Ketorolac in reducing pain, swelling and trismus following mandibular third molar removal? A split mouth triple-blind randomized clinical trial. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, 2020.

MOJSA, Izabela M. et al. Pre-emptive analgesic effect of lornoxicam in mandibular third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 46, n. 5, p. 614-620, 2017.

MOORE, Paul A. et al. Analgesic regimens for third molar surgery: pharmacologic and behavioral considerations. **The Journal of the American Dental Association**, v. 113, n. 5, p. 739-744, 1986.

PATEL, Shital et al. Impacted mandibular third molars: a retrospective study of 1198 cases to assess indications for surgical removal, and correlation with age, sex and type of impaction—a single institutional experience. **Journal of maxillofacial and oral surgery**, v. 16, n. 1, p. 79-84, 2017.

PEKTAS, Z. O. et al. A comparison of pre-emptive analgesic efficacy of diflunisal and lornoxicam for postoperative pain management: a prospective, randomized, single-blind, crossover study. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 36, n. 2, p. 123-127, 2007.

RAMOS, Eva et al. Do systemic antibiotics prevent dry socket and infection after third molar extraction? A systematic review and meta-analysis. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 122, n. 4, p. 403-425, 2016.

RASHAD, A. et al. Practitioner experience with sonic osteotomy compared to bur and ultrasonic saw: a pilot in vitro study. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 44, n. 2, p. 203-208, 2015.

RENTON, Tara et al. What has been the United Kingdom's experience with retention of third molars? **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 70, n. 9, p. S48-S57, 2012.

RENTON, T.; SMEETON, N.; MCGURK, M. Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. **British dental journal**, v. 190, n. 11, p. 607-610, 2001.

SANTOS, Bianca Fernanda Espósito et al. Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical removal of impacted third molars: a triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, 2021.

SANTOS, Jahine Ferreira et al. Does the third molar position influence periodontal status and overall condition of patients with acute pericoronitis? A cross-sectional study. **Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 24, n. 4, p. 447-453, 2020.

XIE, Long et al. Comparison of low pre-emptive oral doses of celecoxib versus acetaminophen for postoperative pain management after third molar surgery: A randomized controlled study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 78, n. 1, p. 75. e1-75. e6, 2020.

ZHU, Xiaoping. Efficacy of preemptive analgesia versus postoperative analgesia of celecoxib on postoperative pain, patients' global assessment and hip function recovery in femoroacetabular impingement patients underwent hip arthroscopy surgery. **Inflammopharmacology**, v. 28, n. 1, p. 131-137, 2020.

### 3 ARTIGO

Redigido de acordo com as normas do *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* ISSN: 0901-5027

#### **ANALGESIA PREEMPTIVA ORAL EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES: uma meta-análise em rede.**

Rafael Alvim Magesty<sup>1</sup>, Késsia Nara Andrade Sales<sup>1</sup>, Glaciele Maria de Souza<sup>1</sup>, Ighor Andrade Fernandes<sup>1</sup>, Endi Lanza Galvão<sup>1</sup>, Essam Ahmed Al-Moraissi<sup>2</sup>, Saulo Gabriel Moreira Falci<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Odontologia, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM). Endereço: Rua da Glória, 187 – Diamantina, MG – Brasil, 39100 -000.

<sup>2</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Thamar University, Thamar Yemen.

#### **Autor correspondente:**

Saulo Gabriel Moreira Falci

Clínica de cirurgia/ Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri-UFVJM  
Rua da Glória, 187. Diamantina/MG – Brasil.

CEP: 39100-000

Tel/Fax: +55 38 3532 6000

E-mail: saulofalci@hotmail.com

Não há fontes de apoio financiando esta pesquisa.

**Palavras-Chave:** terceiro molar; exodontia, analgésicos, anti-inflamatórios.

**Título curto:** Qual o melhor protocolo de analgesia pre-emptiva para exodontia de sisos?



## RESUMO

A presente revisão sistemática com meta-análise em rede, teve por objetivo comparar a performance de analgesia pre-emptiva por via oral em medicamentos avaliados em ensaios clínicos randomizados, considerando os desfechos: consumo médio de analgésicos, dor, edema e trismo em cirurgias de terceiros molares mandibulares. Além disso, diferentes tipos de medicamentos foram classificados com base em seu desempenho. Uma revisão sistemática foi realizada com base nas diretrizes Cochrane e PRISMA. A qualidade da evidência e a meta-análise em rede foram conduzidas utilizando a ferramenta do GRADE e o Software R, respectivamente. Cinco bases de dados foram pesquisadas, além de uma busca manual na literatura cinzenta, e os artigos foram selecionados com base na estratégia PICO. Um total de 5123 artigos foram encontrados. Desses, trinta e sete artigos foram incluídos. A Nimesulida (100mg) foi a terapia medicamentosa mais bem classificada (97,8%) com relação ao consumo médio de analgésicos, assim como em todos os tempos pós-operatórios para o desfecho dor: 6 horas (MD: -3.55, 95% CI: -4.87 to -2.23), 12 horas (MD: -3.95 CI95% -6.62 to -1.27) e 24 horas (MD: -1.85, 95% CI: -2.94 to -0.76). A Dexametasona (8mg) associada à Nimesulida (100mg) apresentou maior redução do edema e trismo após o 3º dia pós-operatório. Já no 1º dia pós-operatório o Ampiroxicam (27mg) apresentou menor média de trismo (MD: -6.30, 95% CI: -7.79 to -4.81). Em conclusão, a Nimesulida (100mg) demonstra ser a melhor medicação para o controle da dor pós-operatória. E a sua associação à Dexametasona (8mg) demonstrou os melhores resultados para o controle do edema e trismo após o terceiro dia pós-operatório.

## 1           **INTRODUÇÃO**

2           A remoção cirúrgica dos terceiros molares é um procedimento comum. Entretanto, é  
3           considerado um procedimento invasivo e muitas vezes associado a um processo inflamatório  
4           acentuado.<sup>1,2</sup> Complicações como dor, inchaço e trismo frequentemente ocorrem no pós-  
5           operatório e podem afetar a qualidade de vida do paciente.<sup>3</sup> Por se tratar de uma região do corpo  
6           humano muito vascularizada, ocorre grande liberação de exsudato e mediadores que provocam  
7           a migração de células inflamatórias para a área operada.<sup>4</sup> A reação inflamatória, quando  
8           exacerbada, pode causar complicações pós-operatórias, como: aumento do consumo de  
9           analgésicos, dor, edema, trismo, infecção, entre outros.<sup>5</sup> A analgesia pre-emptiva, comumente  
10          realizada com analgésicos e anti-inflamatórios, é a forma mais comum de minimizar essas  
11          consequências do trauma tecidual proveniente da cirurgia para remoção do terceiro molar  
12          inferior.<sup>6,7</sup>

13          Existem diversos ensaios clínicos randomizados na literatura que avaliaram a eficácia de  
14          protocolos de analgesia pre-emptiva com a utilização de anti-inflamatórios esteroidais (AIEs)  
15          ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e analgésicos opioides ou não opioides.<sup>8-14</sup>  
16          Algumas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram realizadas para  
17          indicar um protocolo terapêutico eficaz para esse procedimento cirúrgico.<sup>15-17</sup> Uma revisão  
18          sistemática que comparou dois anti-inflamatórios esteroides demonstrou que a Dexametasona  
19          (8mg) foi mais eficaz do que a Metilprednisolona (40mg) em reduzir o edema e trismo quando  
20          administrada no pré-operatório. Já em relação ao controle da dor pós-operatória, concluiu que  
21          ambas possuem eficácia semelhante.<sup>15</sup>

22          Em outras duas revisões sistemáticas que compararam a eficácia de vários anti-  
23          inflamatórios não esteroides, não foi possível concluir qual foi o melhor protocolo preemptivo  
24          entre eles.<sup>16,17</sup> Além disso, todas essas revisões sistemáticas realizaram apenas meta-análises

25 tradicionais, par-a-par.<sup>15-17</sup> A meta-análise tradicional é realizada através de comparações entre  
26 pares de tratamento, o que impossibilita a inclusão de um terceiro tratamento nas análises. Por  
27 fim, a meta-análise tradicional, em muitos casos, não pode ser realizada devido à alta  
28 heterogeneidade dos resultados, o que pode ser explicado pelas grandes diferenças  
29 metodológicas entre os ensaios clínicos.<sup>18-20</sup>

30 Assim, a fim de comparar diferentes protocolos sobre os resultados inflamatórios mais  
31 importantes (consumo de analgésico no pós-operatório, dor, edema e trismo), uma nova revisão  
32 sistemática com meta-análise de rede (NMA) dos protocolos terapêuticos existentes dentro da  
33 cirurgia de terceiros molares inferiores é necessária. Os dados estatísticos agrupados de ECRs  
34 em uma NMA, fornece uma maior evidência em relação à eficácia das várias estratégias  
35 terapêuticas existentes e as vantagens comparativas dos tratamentos preventivos em uma  
36 classificação de acordo com seu desempenho antiinflamatório.<sup>21</sup>

37 Portanto, o objetivo desta revisão sistemática foi comparar a eficácia dos protocolos de  
38 analgesia pre-emptiva por via oral, administrados para cirurgias de terceiros molares inferiores  
39 quanto ao consumo de analgésicos, controle da dor, edema e trismo, através de uma meta-  
40 análise em rede. Além disso, classificar os diferentes medicamentos ou coadministrações com  
41 base em seu desempenho.

## 42 **MATERIAIS E MÉTODOS**

### 43 **Protocolo e registro**

44 Essa revisão sistemática foi realizada seguindo o protocolo PRISMA (*Preferred*  
45 *Reporting Items for Systematic Review and MetaAnalyses*), com *Extension for Networking*  
46 *Meta-analysis of Health Care Interventions* e o *Cochrane Handbook*.<sup>22,23</sup> O protocolo foi  
47 registrado no banco de dados do PROSPERO (CRD42020196682).

## 48 **Estratégia de busca**

49 A busca eletrônica foi realizada por quatro revisores independentes (RAM, GMS, IAF,  
50 KSN), nas seguintes bases de dados: MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane Central  
51 Registry of Controlled Trials (CENTRAL), Virtual Health Library (VHL) and Web of Science,  
52 incluindo estudos indexados até agosto de 2020. Os registros de ensaios clínicos também foram  
53 verificados através do site <https://clinicaltrials.gov/>, e a literatura cinzenta foi verificada através  
54 do Google Scholar. Uma pesquisa manual complementar foi realizada para encontrar todos os  
55 estudos relacionados ao tema disponíveis, incluindo ensaios publicados e não publicados. A  
56 estratégia de busca para cada base de dados foi realizada conforme descrito no **Apêndice A**,  
57 sendo que os termos utilizados na busca eletrônica foram aqueles indexados ao MeSH/DeCS.  
58 Após a busca, todas as referências encontradas foram exportadas para o EndNote X9 (Clarivate  
59 Analytics, PA, EUA). Posteriormente, as duplicatas foram excluídas de forma independente, e  
60 em seguida, foi realizada a seleção para leitura na íntegra através do título e resumo. Por fim,  
61 foi realizada a seleção através da leitura na íntegra de cada artigo. Qualquer divergência entre  
62 os revisores em cada etapa foi resolvida com um quinto revisor (SGMF).

## 63 **CrITÉRIOS de seleção**

### 64 *CrITÉRIOS de inclusão*

65 Para o processo de seleção, o critério da questão **PICOS** foi aplicado da seguinte maneira:  
66 **(P)** Pacientes assintomáticos submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores; **(I)**  
67 Medicamentos (anti-inflamatórios e / ou analgésicos) administrados por via oral como analgesia  
68 pre-emptiva; **(C)** Placebo ou outros medicamentos orais (anti-inflamatórios e / ou analgésicos)  
69 administrados como analgesia pre-emptiva, ou o mesmo medicamento do grupo de intervenção  
70 em diferentes dosagens; **(O)** Desfecho primário: redução do consumo de analgésico pós-

71 operatório nas primeiras 24 horas após a cirurgia. Desfechos secundários: alívio da dor nas  
72 primeiras 24 horas após a cirurgia, edema e trismo nos primeiros sete dias; (S) ensaios clínicos  
73 randomizados (ECRs).

74 Foram incluídos nessa revisão todos os ensaios clínicos randomizados (ECRs) (paralelos  
75 ou boca dividida) de língua inglesa, sem restrições quanto ao ano de publicação. Para serem  
76 incluídos os ECRs deveriam comparar o efeito dos anti-inflamatórios e / ou analgésicos  
77 administrados de maneira pre-emptiva em dose única 20 a 120 minutos no pré-operatório versus  
78 diferentes dosagens da mesma medicação do grupo teste, ou outras medicações anti-  
79 inflamatórias, ou outros analgésicos ou placebo.

80 Os pacientes foram incluídos nesta revisão sistemática quando atendiam aos seguintes  
81 critérios de inclusão: (1) Pacientes ASA I ou ASA II;<sup>24</sup> (2) Pacientes assintomáticos e sem dor,  
82 edema ou infecção aguda ou inflamação do sítio cirúrgico imediatamente antes da cirurgia do  
83 terceiro molar inferior (3) Pacientes submetidos à remoção cirúrgica de um terceiro molar  
84 inferior por vez, nos quais receberam medicamentos orais (anti-inflamatório e/ou analgésico)  
85 no momento pré-operatório. A definição de "pré-operatório" foi anterior à indução da anestesia.

#### 86 *Crítérios de exclusão*

87 Foram excluídos estudos que utilizaram medicamentos: (1) fitoterápicos ou  
88 homeopáticos; (2) anti-inflamatórios e / ou analgésicos tópicos locais ou por via intramuscular  
89 ou endovenosa. Estudos de dor experimental, estudos onde a dor não foi avaliada através da  
90 escala visual analógica (VAS) pelo relato do paciente, estudos duplicados, estudos com desenho  
91 não compatível com o objetivo da revisão, estudos não conectados por intervenções e aqueles  
92 que não esclareceram os métodos usados no estudo foram excluídos. Resumos de conferências,  
93 carta ao editor e relatos de caso também foram excluídos.

94

## 95 **Extração de dados**

96 Dois autores (IAF, KNS), de maneira independente, realizaram a extração dos seguintes  
97 dados dos artigos incluídos:

98 1. Características dos estudos: autor (es), ano de publicação, país, desenho do estudo  
99 (ECR paralelo ou ECR boca-dividida), critérios de elegibilidade, tamanho da amostra  
100 (pacientes e / ou dentes extraídos), grupos de intervenção e controle.

101 2. Características dos participantes: sexo, idade, lado do terceiro molar (direito ou  
102 esquerdo) e classificação do terceiro molar (Pell & Gregory e / ou classificação de Winter).<sup>25,26</sup>

103 3. Características das intervenções: anestésico utilizado (tipo e quantidade), medicamento  
104 de intervenção (dosagem), forma farmacêutica (comprimido, cápsula, solução, suspensão,  
105 emulsão), tempo de administração e detalhes dos resultados relatados, incluindo: analgésico de  
106 resgate total, resultados avaliados (dor, edema e trismo) e método de avaliação, intervalos de  
107 tempo (acompanhamento), relato de efeitos adversos ou colaterais atribuíveis a medicamentos  
108 anti-inflamatórios e analgésicos (por exemplo, tontura, náusea, vômito, desorientação e  
109 convulsões) e complicações pós-operatórias (infecção, mandibular fratura, deiscência,  
110 parestesia).

111 O consumo de analgésicos foi avaliado pela média de medicamentos consumidos. A dor  
112 foi avaliada através da escala visual analógica (VAS), que vai de 0 a 10 cm. Para o desfecho  
113 edema, a avaliação foi realizada através da média de três traçados tomando como referência  
114 cinco pontos da face. E para o desfecho trismo, a avaliação foi feita pela medida da distância  
115 interincisal direita.<sup>20</sup> Aqueles estudos que apresentaram a medida de abertura bucal, foi  
116 realizado a diferença entre o dado pós-operatório e o baseline.<sup>6</sup>

117 Quando necessário, os autores foram contatados por e-mail para esclarecimentos sobre as  
118 informações faltantes e, quando foram identificadas várias publicações do mesmo estudo,  
119 apenas o estudo mais antigo foi incluído.

## 120 **Avaliação do risco de viés**

121       Dois pesquisadores (RAM, GMS) avaliaram de maneira independente o risco de viés de  
122 cada estudo incluído. Foi utilizado a ferramenta de risco de viés Cochrane revisada para ensaios  
123 randomizados RoB 2.0, para avaliar as causas de viés abordadas em cada domínio: (1) viés  
124 decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a mudanças das intervenções  
125 pretendidas; (3) viés devido à falta de dados de resultados; (4) viés na medição do resultado;  
126 (5) viés na seleção do resultado relatado.<sup>27</sup> Qualquer desacordo em cada etapa foi resolvido  
127 através de um terceiro revisor (SGMF). Os autores foram contatados para esclarecimento de  
128 informações ausentes ou pouco claras, quando necessário.

## 129 **Análise estatística**

130       Uma meta-análise tradicional par-a-par foi realizada para cada comparação de pares de  
131 intervenções, usando-se como medida de efeito a diferença de médias (MD). Após verificar o  
132 pressuposto de transitividade, foram conduzidas meta-análises em rede usando uma abordagem  
133 frequentista para comparar simultaneamente vários tratamentos por meio de um comparador  
134 comum (medicação placebo).

135       O teste estatístico  $I^2$  foi usado para avaliar a heterogeneidade entre os estudos e para guiar  
136 a escolha do modelo. A premissa da inconsistência foi avaliada após análise de decomposição,  
137 esperando-se valores de  $p > 0,05$  e  $\tau^2 = 0$ . Por fim, foi realizado o ranqueamento dos  
138 tratamentos pelas probabilidades de serem as melhores intervenções (teste frequentista análogo  
139 ao SUCRA). Todas as análises foram implementadas usando os pacotes “meta” e “netmeta” do  
140 software estatístico R (<https://cran.r-project.org>), versão 3.6.2.

141

142

## 143 **Certeza de evidência**

144 A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a metodologia *Grading of*  
145 *Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para estimativas de  
146 efeito de meta-análises em rede.<sup>28,29</sup> Para cada comparação, a avaliação da certeza da evidência  
147 iniciou-se como alta qualidade e de acordo com as limitações do desenho de estudo,  
148 inconsistência, evidência indireta/intransitividade, imprecisão e viés de publicação, esta  
149 qualidade foi diminuída.

## 150 **RESULTADOS**

### 151 *Visão geral da busca na literatura*

152 Um total de 5123 estudos foram encontrados na busca na literatura (Pubmed, BVS,  
153 Cochrane Library, Web of Science, Embase e pela Busca manual). Foram excluídas 2.946  
154 duplicatas, e dos 2177 estudos selecionados, 1929 foram excluídos pela leitura do título e  
155 resumo. Um total de 248 estudos foram lidos na íntegra. Após a leitura na íntegra, 211 estudos  
156 foram excluídos por não contemplarem os critérios de elegibilidade. Portanto, 37 estudos foram  
157 incluídos na revisão sistemática.<sup>4-6,8,10-13,18-20,30-55</sup> O processo de seleção do estudo e os motivos  
158 de exclusão estão em um fluxograma PRISMA (**Figura 1**).<sup>56</sup>

### 159 *Características e resultados descritivos dos estudos incluídos*

160 As características de todos os estudos incluídos (nome do autor; ano de publicação; país;  
161 desenho de estudo; tamanho da amostra; critérios de inclusão; número de dentes extraídos;  
162 medicamentos utilizados; tempo da administração e medicação de resgate) estão descritos nas  
163 **Tabelas 2 e 3.**

164



165 *Síntese dos resultados – Resultados das variáveis de desfecho*

166 *1. Consumo médio de analgésicos*

167 Foram excluídas da meta-análise em rede as intervenções Tramadol (50mg) +  
168 Dexametasona (4mg), Tramadol (50mg) + Diclofenaco de Sódio (50mg) (Santos et al., 2012);  
169 Diclofenaco de Sódio (50mg) + Codeína (50mg) (Lima et al., 2017); Diclofenaco (100mg),  
170 Meloxicam (15mg) (Orozco-Solís et al., 2016); Acetaminofeno (500mg), Celecoxibe (200mg)  
171 (Xie et al., 2019); Dexametasona (8mg) + Ibuprofeno (600mg) com Arginina (1 granulado  
172 dispersível), Dexametasona (8mg) + Ibuprofeno (600mg) (Maciel et al., 2019) por não fazerem  
173 parte da rede.

174 Três estudos descreveram a média, porém, não apresentaram o desvio padrão.  
175 (Alcântara, Asadi e Darawade). Já outros três estudos apresentaram os resultados para consumo  
176 de analgésico através do “n” ao invés de média e desvio padrão. (Agostinho, Araújo e Costa).

177 a. Meta-análise par-a-par

178 Na comparação direta por meta-análise de pares, as comparações que apresentaram  
179 significância estatística para o consumo médio de analgésico em comparação com o Placebo  
180 foram Dexametasona (8mg), Nimesulida (100mg), Ibuprofeno (600mg), Etoricoxibe (120mg),  
181 Diclofenaco de liberação rápida (50 mg) mais Diclofenaco de liberação retardada (100mg). O  
182 grupo que fez uso de Dexametasona (8mg) apresentou média de consumo de analgésicos maior  
183 quando comparado ao grupo que fez uso de Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg)  
184 **(Figura 2)**.

185 b. Meta-análise em rede

186 Um total de 674 cirurgias para remoção de terceiro molar mandibular foram  
187 realizadas em sete ECRs. Ao todo, doze tipos de intervenções foram investigados neste estudo  
188 para a variável média de consumo de analgésicos: Dexametasona (4mg), Dexametasona (8mg),  
189 Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg), Diclofenaco de Sódio (50mg), Diclofenaco de

190 liberação rápida (50mg) + Diclofenaco de liberação retardada (100mg), Etoricoxibe (120mg),  
191 Acetaminofeno (1000mg), Ibuprofeno (600mg), Ketoprofeno (100mg), Nimesulida (100mg),  
192 Paracetamol (500mg) + Codeína (30mg), Placebo. Nove protocolos medicamentosos foram  
193 diretamente comparados ao Placebo (n=454) enquanto dois foram comparados indiretamente  
194 (n=220) (**Figura 3**).

195 A meta-análise em rede mostrou que apenas as intervenções Acetaminofeno  
196 (1000mg) (MD: -1.65, 95% CI: -3.68 to 0.38), Ketoprofeno (100mg) (MD: -1.40, 95% CI: -  
197 3.38 to 0.58), e Paracetamol (500mg) + Codeína (30mg) (MD: -0.23, 95% CI: -1.08 to 0.62)  
198 não mostraram diferença na redução do consumo médio de analgésicos após as cirurgias de  
199 remoção de terceiro molar quando comparado ao grupo placebo (**Figura 4**). A qualidade de  
200 evidência variou de moderada a alta (**Figura 5**).

201 Todos os tratamentos são comparados entre si na *league table* (**Tabela 4**). O  
202 Acetaminofeno 1000mg, Dexametasona 4mg e 8mg, Diclofenaco sódico (5mg), Etoricoxib  
203 120mg, apresentaram maior consumo de analgésicos que a Nimesulida. Apenas o Ibuprofeno  
204 600mg e a dexametasona 8mg + Nimesulida 100mg, não apresentaram diferenças no consumo  
205 médio de analgésicos, quando comparados à Nimesulida 100mg.

206 A *frequentist analogue of Sucra* realizado para o consumo médio de analgésicos  
207 mostrou que a Nimesulida (100mg) foi a terapia medicamentosa mais bem avaliada (97,8%),  
208 seguida do Ibuprofeno (600mg) (92,3%). As últimas posições foram ocupadas por Paracetamol  
209 (500mg) + Codeína (30mg) (12,5%) e Placebo (0,06%) (**Figura 6**).

210 Na meta-análise em rede para o desfecho consumo de analgésicos, não houve inconsistência (Q  
211 = 0,75; p = 0,385) ou heterogeneidade estatística (I<sup>2</sup> = 0%).

212

213

## 214 2. Dor

215 Na NMA para a variável dor pós-operatória, a inclusão de todos os estudos gerou  
216 inconsistência nos resultados dentro de 6, 12 e 24 horas de pós-operatório. Portanto, foi  
217 realizada a análise de sensibilidade e remoção dos ECRs que apresentaram alto risco de viés no  
218 overall (Araújo et al., Simone et al., Morse et al.). A partir da remoção desses estudos não  
219 houve inconsistência na NMA em todos os momentos. Em todas as análises para a variável dor,  
220 não havia loop nas redes em relação à dor. Nesse sentido, não foi possível detectar  
221 inconsistência.<sup>57</sup>

### 222 6 horas pós-operatório

#### 223 a. Meta-análise par-a-par

224 Na comparação direta por meta-análise de pares, a Nimesulida (100mg) apresentou  
225 menor média de dor que o Placebo (MD: -3.55, 95% CI: -4.87 to -2.23). Além disso, o  
226 Etoricoxibe (120mg) (MD: -3.00, 95% CI: -4.19 to -1.81), Dexametasona (4mg) (MD: -1.95,  
227 95% CI: -3.24 to -0.66), Acetaminofeno (600mg) + Ibuprofeno (400mg) + Cafeína (15mg)  
228 (MD: -0.30, 95% CI: -0.55 to -0.05) e o Ketoprofeno (100mg) (MD: -1.65, 95% CI: -2.56 to -  
229 0.74) também apresentaram menor média de dor que o Placebo após seis horas de pós-  
230 operatório. (**Figura 7**)

#### 231 b. Meta-análise em rede

232 Um total de 390 cirurgias de terceiros molares foram realizadas em 4 ECRs  
233 diferentes. Nessa análise, o tratamento Placebo (n=195) foi comparado a 8 tipos diferentes de  
234 intervenções (**Figura 8**). Em comparação com o placebo, não houve diferença na média de dor  
235 entre as medicações testadas (**Figura 9**) e a qualidade da evidência variou de baixa a moderada  
236 (**Figura 10**). Os tratamentos foram comparados uns com os outros na *league table*. Entretanto,  
237 nenhum resultado significativo foi encontrado para dor após 6 horas. (**Tabela 5**)

238 *A frequentist analogue of Sucra* mostrou que a Nimesulida (100mg) o Etoricoxib  
239 (120mg) e o Ibuprofeno (600mg) foram os tratamentos mais bem ranqueados com 76,0%,  
240 69,8% e 59,8%, respectivamente. O tratamento placebo recebeu o pior ranqueamento (**Figura**  
241 **11**).

### 242 12 horas pós-operatório

#### 243 a. Meta-análise par-a-par

244 Na comparação direta por meta-análise de pares, a Nimesulida (100mg) apresentou  
245 menor média de dor que o Placebo (MD: -3.95, 95% CI: -4.84 to -3.06) após doze horas de pós-  
246 operatório. Além disso, a Dexametasona (4mg) também apresentou menor média de dor que o  
247 Placebo (MD: -1.75, 95% CI: -3.06 to -0.44). (**Figura 12**)

#### 248 b. Meta-análise em rede

249 Um total de 330 cirurgias de terceiros molares foram realizadas em 3 ECRs  
250 diferentes. Nessa análise, o tratamento Placebo (n=165) foi comparado a 7 tipos diferentes de  
251 intervenção (**Figura 13**). Na NMA apenas a Nimesulida (100mg) apresentou menor média de  
252 dor que o Placebo após 12 horas de cirurgia (MD: -3.95 CI95% -6.62 to -1.27) (**Figura 14**) com  
253 alta qualidade de evidência (**Figura 15**). Os tratamentos foram comparados uns com os outros  
254 na *league table* (**Tabela 6**). Entretanto, nenhum resultado significativo além da Nimesulida vs.  
255 Paracetamol, foi encontrado para dor após 12 horas. *A frequentist analogue of Sucra* mostrou  
256 que a Nimesulida (100mg) a Dexametasona (4mg) e o Ibuprofeno (600mg) + Dexametasona  
257 (8mg) foram os tratamentos mais bem ranqueados com 94,8%, 64,8% e 51,9%,  
258 respectivamente. O tratamento placebo recebeu o pior ranqueamento (**Figura 16**).

### 259 24 horas pós-operatório

#### 260 a. Meta-análise par-a-par

261 Na comparação direta por meta-análise de pares, a Nimesulida (100mg) apresentou  
262 menor média de dor que o Placebo (MD: -1.85, 95% CI: -2.94 to -0.76) após vinte e quatro

263 horas de pós-operatório. Além disso, o Etoricoxibe (120mg) (MD: -1.60, 95% CI: -2.74 to -  
264 0.46) e o Paracetamol (500mg) + Codeína (30mg) (MD: -1.47, 95% CI: -2.68 to -0.26) também  
265 apresentaram menor média de dor que o Placebo (**Figura 17**).

#### 266 b. Meta-análise em rede

267 Um total de 394 cirurgias de terceiros molares foram realizadas em 4 ECRs. Nessa  
268 análise, o tratamento Placebo (n=197) foi comparado a 8 tipos diferentes de intervenção  
269 (**Figura 18**). A NMA não mostrou diferença significativa entre o tratamento Placebo e os outros  
270 tratamentos após 24 horas de cirurgia (**Figura 19**) e a qualidade de evidência variou de baixa a  
271 moderada (**Figura 20**). Os tratamentos foram comparados uns com os outros na *league table*  
272 (**Tabela 7**). Entretanto, nenhum resultado significativo, foi encontrado para dor após 24 horas.  
273 *A frequentist analogue of Sucra* mostrou que a Nimesulida (100mg), o Etoricoxib (120mg) e o  
274 Paracetamol (500mg) + Codeína (30mg) foram os tratamentos mais bem ranqueados com  
275 71,8%, 66,5% e 63,5%, respectivamente. O tratamento placebo recebeu o pior ranqueamento  
276 (**Figura 21**).

### 277 3. Edema

#### 278 1º dia pós-operatório

279 Foram excluídas da meta-análise em rede as intervenções Prednisona (10mg) e  
280 (20mg) (Kang et al., 2010).

#### 281 Meta-análise par-a-par

282 Na comparação direta por meta-análise de pares, o Diclofenaco de Sódio (50mg)  
283 associado à Codeína (50mg) apresentou menor média de edema que a e Dexametasona (8mg)  
284 (MD: 0.41, 95% CI: 0.01 to 0.81) após um dia de pós-operatório. Além disso, a Dexametasona  
285 (8mg) apresentou menor média de edema que a Metilprednisolona (40mg) (MD: -2.18, 95%  
286 CI: -3.33 to -1.04) (**Figura 22**).

287 a. Meta-análise em rede

288 Um total de 382 cirurgias para remoção de terceiro molar mandibular foram  
289 realizadas em sete ECRs. Ao todo, oito tipos de intervenções foram investigados neste estudo  
290 para a variável redução do edema no primeiro dia pós-operatório: Dexametasona (4mg),  
291 Dexametasona (8mg), Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg), Diclofenaco Sódio  
292 (50mg), Diclofenaco sódio (50mg) + Codeína (50mg), Etoricoxib (120mg), Metilprednisolona  
293 (40mg), e Placebo. Três protocolos medicamentosos foram diretamente comparados ao placebo  
294 (n=70) enquanto quatro foram comparados indiretamente (**Figura 23**).

295 A NMA mostrou que apenas as intervenções Dexametasona (4mg) (MD: -0.39,  
296 95% CI: -1.83 to 1.05) e Etoricoxib (120mg) (MD: -0.10, 95% CI: -1.41 to 1.21) não mostraram  
297 diferença na média do edema no primeiro dia pós-operatório quando comparado ao grupo  
298 placebo, com uma baixa qualidade de evidência. O grupo que consumiu a medicação  
299 Metilprednisolona (40mg) apresentou maior média de edema quando comparado ao grupo  
300 controle (MD: 1.53, 95% CI: 0.25 to 2.82) (**Figura 24**), com uma baixa qualidade de evidência  
301 (**Figura 25**).

302 Todos os tratamentos foram comparados entre si na *league table*. A Dexametasona  
303 (8mg) + Nimesulida (100mg), o Diclofenaco Sódio (50mg), o Diclofenaco sódio (50mg) +  
304 codeína (50mg) e o Metilprednisolona (40mg) apresentaram menor média de edema que o  
305 tratamento placebo no primeiro dia de pós-operatório. Além disso, a Dexametasona (8mg) +  
306 Nimesulida (100mg), o Diclofenaco Sódio (50mg), o Diclofenaco sódio (50mg) + codeína  
307 (50mg), apresentaram menor média de edema que a Metilprednisolona (40mg) no mesmo  
308 tempo pós-operatório (**Tabela 8**).

309 A *frequentist analogue of Sucra* realizado para redução de edema no primeiro dia  
310 pós-operatório mostrou que Dexametasona (8 mg) + Nimesulida (100 mg) (88,6%) foi a terapia  
311 medicamentosa melhor classificada, seguido por Diclofenaco de sódio (50 mg) mais Codeína

312 (50 mg) (84,8%). As últimas posições foram ocupadas por Metilprednisolona (40mg) (1,1%) e  
313 Placebo (25,3%) (**Figura 26**).

314 Na meta-análise em rede para o desfecho consumo médio de analgésicos, não houve  
315 evidência de inconsistência ( $Q = 0,0$ ;  $p = 1,0$ ) ou heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0\%$ ).

### 316 3º dia pós-operatório

317 Foram excluídas da meta-análise em rede as intervenções Prednisona (10mg) e  
318 (20mg) (Kang et al., 2010) por não fazerem parte da rede.

#### 319 a. Meta-análise par-a-par

320 Apenas dois estudos avaliaram o edema no terceiro dia pós-operatório comparando  
321 o efeito da medicação de interesse a um grupo placebo (Santos et al., 2021, Costa et al., 2015).  
322 Entretanto, a diferença na metodologia usada entre estes estudos para a mensuração do edema  
323 não permitiu agregação para a realização de meta-análise com a inclusão do placebo.

324 Na comparação direta através da meta-análise par-a-par, Dexametasona (8mg)  
325 apresentou menor média de edema que o Diclofenaco de Sódio (50mg) + Codeína (50mg) (MD:  
326 -0.52, 95% CI: -0.98 to -0.06) e que a Metilprednisolona (40mg) (MD: -3.11, 95% CI: -4.51 to  
327 -1.70), após três dias de pós-operatório (**Figura 27**).

#### 328 b. Meta-análise em rede

329 Um total de 192 cirurgias para remoção de terceiro molar mandibular foram  
330 realizadas em quatro ECRs. Ao todo, quatro tipos de intervenções foram investigados neste  
331 estudo para a variável redução do edema no primeiro dia pós-operatório: Dexametasona (8mg),  
332 Metilprednisolona (40mg), Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg) e Diclofenaco de  
333 Sódio + Codeína (50mg). Todos os protocolos medicamentosos foram diretamente comparados  
334 a Dexametasona (8mg) (n=96).

335 A meta-análise em rede identificou que Diclofenaco de Sódio (50mg) mais Codeína  
336 (50mg) (MD: 0.54, 95% CI: 0.06 to 0.98) e Metilprednisolona (40mg) (MD: 3.11, 95% CI: 1.70

337 to 4.51) apresentaram maior média de edema quando comparado ao grupo que utilizou  
338 Dexametasona (8mg), com uma alta qualidade de evidência. Não houve diferença na média de  
339 edema no terceiro dia pós-operatório entre o grupo que utilizou Dexametasona (8mg)  
340 comparado com Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg) (MD: -0.41, 95% CI: -1.34 to  
341 0.52) (**Figura 28**), com moderada qualidade de evidência (**Figura 29**).

#### 342 7º dia pós-operatório

343 Foram excluídas da meta-análise em rede as intervenções Dexametasona (12mg),  
344 Naproxeno de Sódio (275mg) e Diclofenaco de Potássio (50mg) (Akbulut et al., 2014) por não  
345 fazerem parte da rede.

#### 346 Meta-análise par-a-par

347 Para o desfecho média do edema no 7º dia pós-operatório, sete pares de  
348 comparações foram testadas por seis ECRs. Apenas a Dexametasona (8mg) apresentou menor  
349 média de edema que a Metilprednisolona (40mg) após sete dias de pós-operatório (MD: -1.32,  
350 95% CI: -1.92 to -0.73). (**Figura 30**)

#### 351 a. Meta-análise em rede

352 Um total de 282 cirurgias para remoção de terceiro molar mandibular foram  
353 realizadas em 6 ECRs. Ao todo, sete tipos de intervenções foram investigados neste estudo para  
354 a variável edema no sétimo dia pós-operatório: Dexametasona (8mg), Dexametasona (8mg) +  
355 Nimesulida (100mg), Diclofenaco de Sódio (50mg), Diclofenaco de Sódio (50mg) + Codeína  
356 (50mg), Etoricoxib (120mg), Metilprednisolona (40mg), e Placebo. Todos os protocolos  
357 medicamentosos foram diretamente comparados ao Placebo (n=32).

358 A **Figura 31** mostra a rede de intervenções testadas para avaliação do edema no 7º  
359 dia pós-operatório. Houve maior média de edema no 7º dia pós-operatório no grupo tratado  
360 com Metilprednisolona (40mg) comparado ao grupo Placebo (MD: 1.12, 95% CI: 0.44 to 1.81)  
361 (**Figura 32**), com uma baixa qualidade de evidência (**Figura 33**). Todos os tratamentos são



362 comparados entre si na *league table* (**Tabela 9**). A Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg)  
363 (MD: -1.57 IC95% -2,31 a - 0,84); o Diclofenaco de Sódico (50mg) (MD: -1.27 IC95% -1,94  
364 a - 0,61) e o Diclofenaco de Sódico (50mg) + Codeína (50mg) (MD: -1.22 IC95% -1,85 a - 0,59),  
365 apresentaram menor média de edema que a Metilprednisolona após 7 dias.

366 *A frequentist analogue of Sucra* realizado para a média de edema no sétimo dia pós-  
367 operatório apresentou a Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg) (90,8%) seguido de  
368 Dexametasona (8mg) (69,9%) como os melhores resultados. Por outro lado, o Placebo (38,5  
369 %) e Metilprednisolona (40mg) (1,6%) apresentaram os piores resultados. (**Figura 34**).

370 Na meta-análise em rede para o desfecho edema, não houve evidência de  
371 inconsistência ( $Q = 0,0$ ;  $p = 1,0$ ) ou heterogeneidade estatística ( $I^2 = 0\%$ ).

#### 372 4. Trismo

##### 373 1º dia pós-operatório

374 Foram excluídas da meta-análise em rede as intervenções Prednisona (10mg) e  
375 (20mg) (Kang et al., 2010) por não fazerem parte da rede.

##### 376 a. Meta-análise par-a-par

377 Para o desfecho trismo no 1º dia pós-operatório, treze pares de comparações foram  
378 testadas por nove ECRs, com um total de 574 cirurgias. Houve diferença significativa para as  
379 comparações entre Ampiroxicam (27mg) versus Placebo (MD: -6.30, 95% CI: -7.79 to -4.81),  
380 Dextrometorfano (30mg) versus Diclofenaco (25mg) (MD: 3.00, 95% CI: 1.43 to 4.5),  
381 Dextrometorfano (30mg) versus Placebo (MD: 1.50, 95% CI: 0.01 to 2.99), e Meloxicam  
382 (10mg) versus Placebo (MD: -6.20, 95% CI: -7.78 to -4.62) (**Figura 35**).

383

##### 384 b. Meta-análise em rede

385 Um total de 574 cirurgias para remoção de terceiro molar mandibular foram  
386 realizadas em nove ECRs. Ao todo, doze tipos de intervenções foram investigados neste estudo

387 para a variável trismo no primeiro dia pós-operatório: Ampiroxicam (27mg), Dexametasona  
388 (4mg), Dexametasona (8mg), Dexametasona (12mg), Dexametasona (8mg) + Nimesulida  
389 (100mg), Dextrometorfano (30mg), Diclofenaco de Sódio (50mg), Diclofenaco de Sódio  
390 (50mg) + Codeína (50mg), Etoricoxib (120mg), Meloxicam (10mg), Metilprednisolona  
391 (40mg), e Placebo. Cinco protocolos medicamentosos (Meloxicam 10mg; Etoricoxib 120mg;  
392 Diclofenaco 25mg; Dextrometorfano 30mg e Ampiroxicam 27mg) foram diretamente  
393 comparados ao Placebo (n=82) enquanto seis protocolos (Metilprednisolona 40mg;  
394 Diclofenaco sódico 50mg + Codeína 50mg; Dexametasona 8mg + Nimesulida 100mg;  
395 Dexametasona 4, 8 e 12 mg) foram comparados indiretamente.

396 A **Figura 36** evidencia a rede de intervenções testadas para a redução do trismo no  
397 primeiro dia pós-operatório. Apenas as medicações Ampiroxicam (27mg) (MD: -6.30, 95% CI:  
398 -7.54 to -5.06), Diclofenaco (25mg) (MD: -1.50, 95% CI: -2.77 to -0.23), e Meloxicam (10mg)  
399 (MD: -6.20, 95% CI: -7.48 to -4.92) apresentaram menor trismo em relação ao baseline, quando  
400 comparado ao grupo Placebo (**Figura 37**), com uma moderada qualidade de evidência (**Figura**  
401 **38**).

402 A *frequentist analogue of Sucra* realizado para média de trismo no primeiro dia pós-  
403 operatório em relação ao baseline apresentou Ampiroxicam (27mg) (87,0%) seguido de  
404 Meloxicam (10mg) (85,7%) como os melhores resultados, enquanto Metilprednisolona (40mg)  
405 (27,0%) e Dextrometorfano (30mg) (18,2%) como os piores resultados. (**Figura 39**).

406 Todos os tratamentos foram comparados entre si na *league table* (**Tabela 10**). O  
407 Ampiroxicam (27mg) apresentou melhor resultado para o trismo que o Dextrometorfano  
408 (30mg) (MD: -7.80 IC95% -9,56 a -6,04), Diclofenaco (25mg) (MD: -4.80 IC95% -6,58 a -  
409 3,02).

410 Não houve evidência de inconsistência ou heterogeneidade para avaliação da rede  
411 deste desfecho (Q=0.0; p=1.0, I2=0%).

412 3º dia pós-operatório

413 Foram excluídas as intervenções Prednisona (10mg) e (20mg) (Kang et al., 2010. E  
414 Etoricoxib (120mg) e Placebo (Costa et al., 2015) por não fazerem parte da rede.

415 a. Meta-análise par-a-par

416 Apenas quatro estudos avaliaram a média de trismo do terceiro dia pós-operatório  
417 em relação ao baseline. Ao todo, 192 cirurgias foram realizadas para avaliar três pares de  
418 comparações de protocolos. Nas meta-análises par-a-par, não houve diferença na média de  
419 trismo no terceiro dia pós-operatório entre os grupos testados (**Figura 40**).

420 b. Meta-análise em rede

421 Um total de 192 cirurgias para remoção de terceiro molar mandibular foram  
422 realizadas em quatro ECRs. Ao todo, quatro tipos de intervenções foram investigados neste  
423 estudo para a variável redução do edema no primeiro dia pós-operatório: Dexametasona (8mg),  
424 Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg), Diclofenaco de Sódio (50mg) + Codeína (50mg)  
425 e Metilprednisolona (40mg).

426 Três protocolos medicamentosos foram diretamente comparados à Dexametasona  
427 (8mg) (n=96): Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg), Diclofenaco de Sódio (50mg) mais  
428 Codeína (50mg), e Metilprednisolona (40mg), enquanto não houve comparação com grupo  
429 Placebo para esta variável (**Figura 41**).

430 Não houve diferença na média de trismo no terceiro dia pós-operatório em relação  
431 ao baseline, entre Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg), Diclofenaco de Sódio (50mg)  
432 mais Codeína (50mg), e Metilprednisolona (40mg) quando comparado ao uso da Dexametasona  
433 (8mg) (**Figura 42**), com moderada qualidade de evidência (**Figura 43**).

434 Para este desfecho, o melhor protocolo foi Dexametasona (8mg) + Nimesulida  
435 (100mg) (76.7%), seguido da Dexametasona (8mg) (66.6%) (**Figura 44**).

436 Não houve evidência de inconsistência ou heterogeneidade para avaliação da rede  
437 desta variável (Q=0.0; p=1.0, I2=0%).

438

### 439 Avaliação do risco de viés

#### 440 1. Consumo médio de analgésicos

441 Em uma análise geral, de um total de 33 estudos que avaliaram o consumo médio de analgésicos  
442 no pós-operatório, quinze ECRs foram classificados como “*low risk of bias*”, onze foram  
443 classificados como “*some concerns about risk of bias*” e sete foram classificados como “*high*  
444 *risk of bias*”. O domínio em que os estudos apresentaram o menos risco de viés metodológico  
445 foi “medição do resultado”, onde vinte e nove estudos apresentaram baixo risco de viés. O  
446 domínio mais comprometido foi “processo de randomização”, em que treze estudos  
447 apresentaram risco indefinido de viés. (**Figura 45**).

#### 448 2. Dor

449 Em uma análise geral, dos 36 estudos que avaliaram a dor pós-operatória, quinze  
450 ECRs foram classificados como “*low risk of bias*”, onze foram classificados como “*some*  
451 *concerns about risk of bias*” e dez foram classificados como “*high risk of bias*”. O domínio em  
452 que os estudos apresentaram o menos risco de viés metodológico foi “dados de desfecho  
453 ausentes”. O domínio mais comprometido foi “medição do desfecho”, em que cinco estudos  
454 apresentaram risco indefinido de viés e seis apresentaram alto risco de viés (**Figura 46**).

#### 455 3. Edema

456 Em uma análise geral, de um total de 16 estudos que avaliaram o edema pós-  
457 operatório, sete ECRs foram classificados como “*low risk of bias*”, quatro foram classificados

458 como “some concerns about risk of bias” e cinco foram classificados como “high risk of bias”.  
459 O domínio em que os estudos apresentaram o menor risco de viés metodológico foi “dados de  
460 desfecho ausentes”, onde quatorze estudos apresentaram baixo risco de viés. O domínio mais  
461 comprometido foi “processo de randomização”, em que dez estudos apresentaram risco  
462 indefinido de viés e sete apresentaram baixo risco de viés (**Figura 47**).

#### 463 4. *Trismo*

464 Em uma análise geral, de um total de 19 estudos que avaliaram o trismo pós-  
465 operatório, cinco ECRs foram classificados como “low risk of bias”, sete foram classificados  
466 como “some concerns about risk of bias” e sete foram classificados como “high risk of bias”.  
467 O domínio em que os estudos apresentaram o menor risco de viés metodológico foi “dados de  
468 desfecho ausentes”, onde quinze estudos apresentaram baixo risco de viés. O domínio mais  
469 comprometido foi “processo de randomização”, em que onze estudos apresentaram risco  
470 indefinido de viés e apenas oito apresentaram baixo risco de viés (**Figura 48**).

#### 471 *Viés de publicação*

472 Como não houve mais de dez estudos incluídos na meta-análise o viés de publicação  
473 não foi realizado.

474

475

476

477

478

479 **DISCUSSÃO**480 **Consumo médio de analgésicos e Dor**

481 Nimesulida (100mg) e Ibuprofeno (600mg), ambos AINEs, demonstraram ser os mais  
482 eficazes em reduzir o consumo médio de analgésicos. Esses medicamentos agem na inibição de  
483 COX-1 e COX-2.<sup>16</sup> A capacidade da Nimesulida de agir em vários mediadores envolvidos no  
484 processo inflamatório demonstra o papel único desta droga, que atua em várias condições  
485 patológicas. A Nimesulida mostra um rápido início da ação analgésica, que é observada quinze  
486 minutos após a ingestão. As evidências sugerem que esta droga é mais bem tolerada do que  
487 outros AINEs em relação a úlceras gastrointestinais, sangramento e perfurações intestinais. A  
488 eficácia, perfil de segurança e proporção risco/benefício da Nimesulida são superiores a outros  
489 AINEs, incluindo coxibes (inibidores seletivos de COX-2).<sup>58</sup>

490 A administração pre-emptiva de Ibuprofeno leva a um aumento relativo na seletividade  
491 da COX-1, que em parte é responsável pela diminuição da expressão tecidual de TNF- $\alpha$  e IL-  
492 1 $\beta$  (citocinas que participam da resposta inflamatória), a qual contribui para modulação da dor  
493 pós-operatória e menor consumo de analgésico.<sup>19</sup>

494 O estudo de Barbalho et al., corrobora para evidenciar a eficácia em combinar AIE mais  
495 AINE (Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg) para redução do consumo de analgésico  
496 pós-operatório. Os bons resultados dessa combinação podem estar ligados ao fato de que a  
497 Nimesulida ativa os receptores de glicocorticoides, desencadeando a atividade celular dos  
498 glicocorticoides endógenos, o que não foi observado em outros AINEs.<sup>58</sup>

499 O tempo prolongado de meia-vida do Etoricoxibe, vinte e cinco horas, pode explicar o  
500 resultado significativo para redução de consumo de analgésicos.<sup>59</sup> Esse AINE é cem vezes mais  
501 seletivo para COX-2 do que COX-1.<sup>60</sup> Em um estudo, essa medicação se mostrou mais eficaz

502 do que outro analgésico (Paracetamol associado à Codeína) comumente utilizado para pacientes  
503 com dor aguda moderada a grave, apenas com uma dose diária de 120mg.<sup>61</sup>

504 Amplamente utilizada, a Dexametasona, possui três posologias mais utilizadas em  
505 ensaios clínicos: 4mg, 8mg e 12mg.<sup>20,31</sup> Seu mecanismo de ação afeta o estágio inicial da  
506 resposta inflamatória. A inibição da fosfolipase A2, que reduz a liberação do ácido  
507 araquidônico, resulta em uma diminuição de substâncias vasoativas, incluindo prostaglandinas  
508 e leucotrienos.<sup>15</sup>

509 O protocolo composto apenas por analgésicos Paracetamol (500mg) + Codeína  
510 (30mg) demonstrou o pior resultado para o consumo de analgésicos, porém estudos  
511 demonstram uma eficácia em redução de dor moderada a severa, desta forma devido ao seu  
512 menor tempo de ação quando comparado aos anti-inflamatórios, pode ser mais recomendado  
513 no período pós-operatório, quando a dor já está instalada.<sup>39</sup>

#### 514 **Edema**

515 Os resultados dessa revisão sistemática demonstraram que as intervenções com uso de  
516 Dexametasona foram mais eficazes em reduzir o edema até o sétimo dia pós-operatório. Isso  
517 pode estar ligado ao fato de que essa droga possui um desempenho de ação de longa duração.<sup>33</sup>  
518 Isso pode corroborar para o entendimento completo de como os corticosteroides realmente  
519 contribuem para o controle da dor, tendo em vista que a redução da dor pode estar ligada à  
520 redução do edema.<sup>20</sup> A intervenção com uso de Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg)  
521 em específico, obteve o melhor resultado. Além da ação da Dexametasona já relatada, a  
522 Nimesulida, como um anti-inflamatório não esteroide possui um mecanismo não-seletivo de  
523 inibição da enzima ciclooxigenase, o que age inibindo a formação de prostaglandinas,  
524 fundamentais para a via inflamatória.<sup>52</sup>

525 O uso do protocolo composto por Diclofenaco de Sódio (50mg) + Codeína (50mg)  
526 demonstrou ser o segundo mais eficaz em amenizar o edema no primeiro dia pós-operatório,  
527 porém foi superado pela Dexametasona a partir do terceiro dia, mesmo resultado encontrado  
528 por Lima et al. O que pode reforçar a eficácia de longo prazo da Dexametasona já citada  
529 anteriormente.

530 Assim como a Dexametasona, a Metilprednisolona também é um corticosteroide. Porém  
531 essa medicação apresentou os piores resultados. O pico máximo do edema ocorre entre as  
532 primeiras 48 e 72 horas após o procedimento cirúrgico,<sup>33</sup> o que vai de encontro com o tempo  
533 de meia vida da Metilprednisolona que é significativamente menor que a Dexametasona.<sup>40</sup>

#### 534 Trismo

535 O Meloxicam é um anti-inflamatório não-esteróide inibidor de COX-2, com o pico de  
536 concentração plasmática de  $7.00 \pm 3.29$  h e o Ampiroxicam também é um AINE, porém inibidor  
537 não-seletivo de COX, com pico de concentração plasmática de  $4.0 \pm 0.0$  h.<sup>62</sup> Essas  
538 características de tempo curto de atuação máxima, podem explicar o fato desses medicamentos  
539 apresentarem os melhores resultados para controle do trismo em vinte e quatro horas após o  
540 procedimento cirúrgico.<sup>63</sup>

541 Além desses medicamentos possuem um curto tempo de pico de concentração  
542 plasmática, eles também apresentaram um período de meia-vida maior: Meloxicam ( $27.59 \pm$   
543  $7.30$ h) e Ampiroxicam ( $40.9 \pm 2.4$ h).<sup>36</sup> Porém, Aoki et al. não realizou a avaliação dos pacientes  
544 no terceiro dia pós-operatório. Desta forma, assim como no desfecho edema, os protocolos que  
545 utilizaram Dexametasona, demonstraram melhores resultados, provavelmente pelo longo  
546 período de meia vida do fármaco.<sup>33,40</sup>

547 Em contrapartida, o fato da Metilprednisolona (40mg) ter apresentado o pior resultado  
548 também para o desfecho trismo, demonstra que sua meia vida biológica de 18-36h não é eficaz  
549 em reduzir essas complicações pós-operatórias.



550 *Pontos fortes e limitações*

551 Essa revisão sistemática é mais abrangente do que estudos anteriores, pois incluiu mais  
552 protocolos de analgesia pre-emptiva e realizou comparações em rede, e não apenas par-a-par.<sup>15-</sup>  
553 <sup>17</sup> Além disso, apenas ECRs foram incluídos, o que torna os resultados mais confiáveis do ponto  
554 de vista científico. Outro ponto forte do estudo foram os critérios de inclusão, como: uso da  
555 medicação apenas por via oral, remoção de apenas um dente por sessão, cirurgia sob anestesia  
556 local e uso da medicação apenas no período anterior a cirurgia. Tendo em vista que comparar  
557 estudos que utilizaram diferentes rotas de administração, remoção de mais de um dente por  
558 sessão, utilização de sedação intravenosa e/ou anestesia geral e uso da medicação no período  
559 pré e pós-operatório, podem ser fatores de confusão para os desfechos analisados.

560 No entanto, existem algumas limitações que devem ser reconhecidas. Alguns estudos  
561 muito antigos não foram encontrados para a leitura na íntegra. A inclusão de estudos apenas da  
562 língua inglesa pode ser vista como uma limitação, apesar dos estudos de maior relevância  
563 estarem publicados nessa língua.

564 Um fator de confusão que pode ter influenciado os resultados pode ser a diversidade de  
565 anestésicos locais utilizados nos ECRs. Sabe-se que a articaína possui uma eficiência superior  
566 a lidocaína, por exemplo.<sup>64</sup> Outro fator que pode influenciar os resultados é a diferença nos  
567 critérios de elegibilidade dos estudos, em especial a classificação dos terceiros molares  
568 incluídos, a qual foi diversificada e em alguns casos omitida. Sabe-se que quanto mais difícil é  
569 a exodontia cirúrgica, piores são os resultados pós-operatórios para os desfechos analisados.  
570 Assim, terceiros molares com maior dificuldade cirúrgica independentemente da medicação  
571 administrada, pode apresentar piores resultados para dor, edema e trismo, que os terceiros  
572 molares com menor dificuldade.<sup>65</sup>

573

574

575 **Conclusão**

576 A Nimesulida (100mg) parece ser o melhor medicamento a ser administrado de maneira  
577 pre-emptiva, por via oral, para o controle da dor, em todos os tempos pós-operatórios. Além  
578 disso, reduz o consumo médio de analgésicos no período pós-operatório.

579 A Dexametasona (8mg) associada à Nimesulida (100mg), parece ser o melhor  
580 medicamento a ser administrado de maneira pre-emptiva, por via oral, para o controle pós-  
581 operatório do edema e do trismo após 3 dias de pós-operatório. Por outro lado, o trismo após o  
582 primeiro dia de pós-operatório é melhor controlado pelo Ampiroxicam (27mg).

583

584 **Financiamento**

585 Nenhum

586

587 **Conflito de interesse**

588

589 Os autores declaram não haver conflito de interesse

## REFERÊNCIAS

1. Civak T, Ustun T, Yilmaz HN, Gursoy B. Postoperative evaluation of Er:YAG laser, piezosurgery, and rotary systems used for osteotomy in mandibular third-molar extractions. *J Craniomaxillofac Surg* 2021;49(1):64-69. doi: 10.1016/j.jcms.2020.11.010. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33298388.
2. Magesty RA, Galvão EL, de Castro Martins C, Dos Santos CRR, Falci SGM. Rotary Instrument or Piezoelectric for the Removal of Third Molars: a Meta-Analysis. *J Maxillofac Oral Surg* 2017;16(1):13-21. doi: 10.1007/s12663-016-0938-y.
3. da Rocha Heras ACT, de Oliveira DMS, Guskuma MH, de Araújo MC, Fernandes KBP, da Silva Junior RA, Andraus RAC, Maia LP, Fernandes TMF. Kinesio taping use to reduce pain and edema after third molar extraction surgery: A randomized controlled split-mouth study. *J Craniomaxillofac Surg* 2020;48(2):127-131. doi: 10.1016/j.jcms.2019.12.003.
4. Laureano Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(2):129-32.
5. Lima TC, Bagordakis E, Falci SGM, Dos Santos CRR, Pinheiro MLP. Pre-Emptive Effect of Dexamethasone and Diclofenac Sodium Associated With Codeine on Pain, Swelling, and Trismus After Third Molar Surgery: A Split-Mouth, Randomized, Triple-Blind, Controlled Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76(1):60-66. doi: 10.1016/j.joms.2017.06.012.
6. Costa FW, Esses DF, de Barros Silva PG, Carvalho FS, Sá CD, Albuquerque AF, Bezerra TP, Ribeiro TR, Sá Roriz Fonteles C, Soares EC. 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.
7. González-Barnadas A, Camps-Font O, Martín-Fatás P, Figueiredo R, Gay-Escoda C, Valmaseda-Castellón E. Efficacy and safety of selective COX-2 inhibitors for pain management after third molar removal: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Oral Investig* 2020;24(1):79-96. doi: 10.1007/s00784-019-02910-3.

8. Xie L, Yang RT, Lv K, Zhou HH, Li Z. Comparison of Low Pre-Emptive Oral Doses of Celecoxib Versus Acetaminophen for Postoperative Pain Management After Third Molar Surgery: A Randomized Controlled Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2020;78(1):75.e1-75.e6. doi: 10.1016/j.joms.2019.09.022.
9. Yong SL, Coulthard P. Pain after surgery: can protective analgesia reduce pain? A randomised clinical trial. *Int J Surg* 2010;8(4):283-9. doi: 10.1016/j.ijso.2010.03.001.
10. Kanto D, Salo M, Happonen RP, Vahlberg T, Kanto J. Tramadol premedication in operative extraction of the mandibular third molar: a placebo-controlled crossover study. *Acta Odontol Scand* 2005;63(1):43-9. doi: 10.1080/00016350510019685.
11. Hyrkäs T, Ylipaavalniemi P, Oikarinen VJ, Hampf G. Postoperative pain prevention by a single-dose formulation of diclofenac producing a steady plasma concentration. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50(2):124-7. doi: 10.1016/0278-2391(92)90356-5.
12. da Costa Araújo FA, de Santana Santos T, de Moraes HH, Laureano Filho JR, de Oliveira E Silva ED, Vasconcellos RJ. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40(8):e346-9. doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.018.
13. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(7):647-52. doi: 10.1016/j.ijom.2010.02.019.
14. Dionne RA, Cooper SA. Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;45(6):851-6. doi: 10.1016/s0030-4220(78)80004-8.
15. Falci SGM, Lima TC, Martins CC, Santos CRRD, Pinheiro MLP. Preemptive Effect of Dexamethasone in Third-Molar Surgery: A Meta-Analysis. *Anesth Prog* 2017 ;64(3):136-143. doi: 10.2344/anpr-64-05-08.
16. Cetira Filho EL, Carvalho FSR, de Barros Silva PG, Barbosa DAF, Alves Pereira KM, Ribeiro TR, Costa FWG. Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: A systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Craniomaxillofac Surg* 2020;48(3):293-307. doi: 10.1016/j.jcms.2020.01.016.
17. Costa FW, Esses DF, de Barros Silva PG, Carvalho FS, Sá CD, Albuquerque AF, Bezerra TP, Ribeiro TR, Sá Roriz Fonteles C, Soares EC. 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.
18. Raldi FV, Nascimento RD, Sato FRL, Santos LM, Amorim JBO, de Moraes MB. Evaluation of the impact of preoperative use of dexamethasone and cyclobenzaprine in surgical extraction of lower third molars on trismus by electromyographic analysis. *Oral Maxillofac Surg* 2019;23(4):395-405. doi: 10.1007/s10006-019-00776-z.
  19. Albuquerque AFM, Fonteles CSR, do Val DR, Chaves HV, Bezerra MM, Pereira KMA, de Barros Silva PG, de Lima BB, Soares ECS, Ribeiro TR, Costa FWG. Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46(12):1615-1625. doi: 10.1016/j.ijom.2017.05.007.
  20. Barbalho JC, Vasconcellos RJ, de Moraes HH, Santos LA, Almeida RA, Rêbello HL, Lucena EE, de Araújo SQ. Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46(2):236-242. doi: 10.1016/j.ijom.2016.10.011.
  21. Shim SR, Kim SJ, Lee J, Rucker G. Network meta-analysis: application and practice using R software. *Epidemiol Health* 2019;41:e2019013. doi: 10.4178/epih.e2019013.
  22. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher D. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162(11):777-84. doi: 10.7326/M14-2385.
  23. Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons.
  24. Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. 2020 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
  25. Pell GJ, Gregory GT: Impacted mandibular third molars: classification and modified technique for removal. *Dent Dig* 39: 330, 1933.

26. Winter G: Impacted mandibular third molars. In: Impacted mandibular third molars. St Louis: *American Medical Book Co.*, 1926:241–279.
27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
28. GRADE Working Group. (2017). Grading of recommendations assessment, development and evaluation. *The GRADE Working Group*. [[cited 208 Jun 5]]. Available from: URL: <http://www.gradeworkinggroup.org>.
29. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT (2014) Evaluating the Quality of Evidence from a Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(7):e99682. doi:10.1371/journal.pone.0099682
30. Acham S, Klampfl A, Truschnegg A, Kirmeier R, Sandner-Kiesling A, Jakse N. Beneficial effect of methylprednisolone after mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled split-mouth trial. *Clin Oral Investig* 2013;17(7):1693-700. doi: 10.1007/s00784-012-0867-1.
31. Agostinho CN, da Silva VC, Maia Filho EM, Cruz ML, Bastos EG. The efficacy of 2 different doses of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus, and pain after third molar extractions. *Gen Dent* 2014;62(6):e1-5.
32. Akbulut N, Üstüner E, Atakan C, Çölok G. Comparison of the effect of naproxen, etodolac and diclofenac on postoperative sequels following third molar surgery: a randomised, double-blind, crossover study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19(2):e149-56. doi: 10.4317/medoral.19518.
33. Alcântara CE, Falci SG, Oliveira-Ferreira F, Santos CR, Pinheiro ML. 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.
34. Al-Sukhun J, Al-Sukhun S, Penttilä H, Ashammakhi N, Al-Sukhun R. Preemptive analgesic effect of low doses of celecoxib is superior to low doses of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Craniofac Surg* 2012;23(2):526-9. doi: 10.1097/SCS.0b013e31824cd4fb.

35. Aoki T, Yamaguchi H, Naito H, Shiiki K, Ota Y, Kaneko A. Dextromethorphan premedication reduced postoperative analgesic consumption in patients after oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(5):591-5. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.10.060.
36. Aoki T, Yamaguchi H, Naito H, Shiiki K, Izawa K, Ota Y, Sakamoto H, Kaneko A. Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam reduced postoperative pain in patients after oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(7):613-7. doi: 10.1016/j.ijom.2006.01.026.
37. Asadi, H. K., Jamalpour, M. R., & Saeedi, A. Clinical trial of combination of acetaminophen, ibuprofen and caffeine on pain relief and analgesic use after impacted lower third molar surgery. *Shiraz E Medical Journal* 2017;18(7).
38. Bauer HC, Duarte FL, Horliana AC, Tortamano IP, Perez FE, Simone JL, Jorge WA. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral Maxillofac Surg* 2013;17(3):165-71. doi: 10.1007/s10006-012-0360-7.
39. Cristalli MP, La Monaca G, De Angelis C, Pranno N, Annibali S. Efficacy of Preoperative Administration of Paracetamol-Codeine on Pain following Impacted Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized, Split-Mouth, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Pain Res Manag* 2017;;9246352. doi: 10.1155/2017/9246352.
40. Darawade DA, Kumar S, Mehta R, Sharma AR, Reddy GS. In search of a better option: dexamethasone versus methylprednisolone in third molar impaction surgery. *J Int Oral Health*. 2014;6(6):14-7.
41. de Sousa Santos JA, da Silva LC, de Santana Santos T, Menezes Júnior LR, de Assunção Oliveira AC, Brandão JR. Comparative study of tramadol combined with dexamethasone and diclofenac sodium in third-molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40(8):694-700. doi: 10.1016/j.jcms.2012.01.001.
42. Fornai M, Colucci R, Graziani F, Cei S, Antonioli L, Tonelli M, Vassalle C, Blandizzi C, Gabriele M, Del Tacca M. Cyclooxygenase-2 induction after oral surgery does not entirely account for analgesia after selective blockade of cyclooxygenase 2 in the preoperative period. *Anesthesiology* 2006;104(1):152-7. doi: 10.1097/00000542-200601000-00021.

43. Kang SH, Choi YS, Byun IY, Kim MK. Effect of preoperative prednisolone on clinical postoperative symptoms after surgical extractions of mandibular third molars. *Aust Dent J* 2010;55(4):462-7. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01271.x.
44. Lisboa AH, PILATT GL. Pain control with dexamethasone, etoricoxib or ibuprofen associated with arginine in impacted third molar surgery. *Revista Gaúcha de Odontologia (Online)* 2013;61(3), 335-340.
45. Rebelo HL. Efficacy of Ibuprofen with Arginine co-administered with dexamethasone in the control of pain, trismus and postoperative edema in third molar surgeries: a randomized triple blind trial. *Cochrane Central Register of Controlled Trials* 2020; *RBR-8cdy6v*
46. Mojsa IM, Stypulkowska J, Novak P, Lipczynski K, Szczeklik K, Zaleska M. Pre-emptive analgesic effect of lornoxicam in mandibular third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46(5):614-620. doi: 10.1016/j.ijom.2016.11.008.
47. Moore PA, Werther JR, Seldin EB, Stevens CM. Analgesic regimens for third molar surgery: pharmacologic and behavioral considerations. *J Am Dent Assoc* 1986;113(5):739-44. doi: 10.14219/jada.archive.1986.0274.
48. Moore U, Seymour RA, Williams FM, Nicholson E, Rawlins MD. The efficacy of benorylate in postoperative dental pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(1):35-8. doi: 10.1007/BF00561020.
49. Morse Z, Tump A, Kevelham E. Ibuprofen as a pre-emptive analgesic is as effective as rofecoxib for mandibular third molar surgery. *Odontology* 2006;94(1):59-63. doi: 10.1007/s10266-006-0062-4.
50. Orozco-Solís M, García-Ávalos Y, Pichardo-Ramírez C, Tobías-Azúa F, Zapata-Morales JR, Aragon-Martínez OH, Isiordia-Espinoza MA. Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21(1):e127-34. doi: 10.4317/medoral.20925.
51. Pektas ZO, Sener M, Bayram B, Eroglu T, Bozdogan N, Donmez A, Arslan G, Uckan S. A comparison of pre-emptive analgesic efficacy of diflunisal and lornoxicam for postoperative pain management: a prospective, randomized, single-blind, crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(2):123-7. doi: 10.1016/j.ijom.2006.10.005.
52. Santos BF, Costa FO, Júnior AA, Araújo AV, Cyrino RM, Cota LO. Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical



- removal of impacted third molars: a triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2021
53. Simone JL, Jorge WA, Horliana AC, Canaval TG, Tortamano IP. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. *Braz Oral Res* 2013;27(3):266-71. doi: 10.1590/S1806-83242013005000012.
  54. Smith AC, Brook IM. Inhibition of tissue prostaglandin synthesis during third molar surgery: use of preoperative fenbufen. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990;28(4):251-3. doi: 10.1016/0266-4356(90)90061-o.
  55. Sotto-Maior BS, Senna PM, de Souza Picorelli Assis NM. Corticosteroids or cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery. *J Craniofac Surg* 2011;22(2):758-62. doi: 10.1097/SCS.0b013e318207f3fe.
  56. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
  57. Jackson D, Boddington P, White IR. The design-by-treatment interaction model: a unifying framework for modelling loop inconsistency in network meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2016 Sep;7(3):329-32. doi: 10.1002/jrsm.1188. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26588593; PMCID: PMC4946625.
  58. Rainsford KD; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide - a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006;22(6):1161-70. doi: 10.1185/030079906X104849.
  59. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002;41:1052Y1061
  60. Riendeau LA, Bennett D, Black-Noller G, et al. Evaluation of the analgesic efficacy of EMLA cream in volunteers with differing skin pigmentation undergoing venipuncture. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:165Y169
  61. Malmstrom K, Kotey P, Coughlin H, et al. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model. *Clin J Pain* 2004;20:147Y155

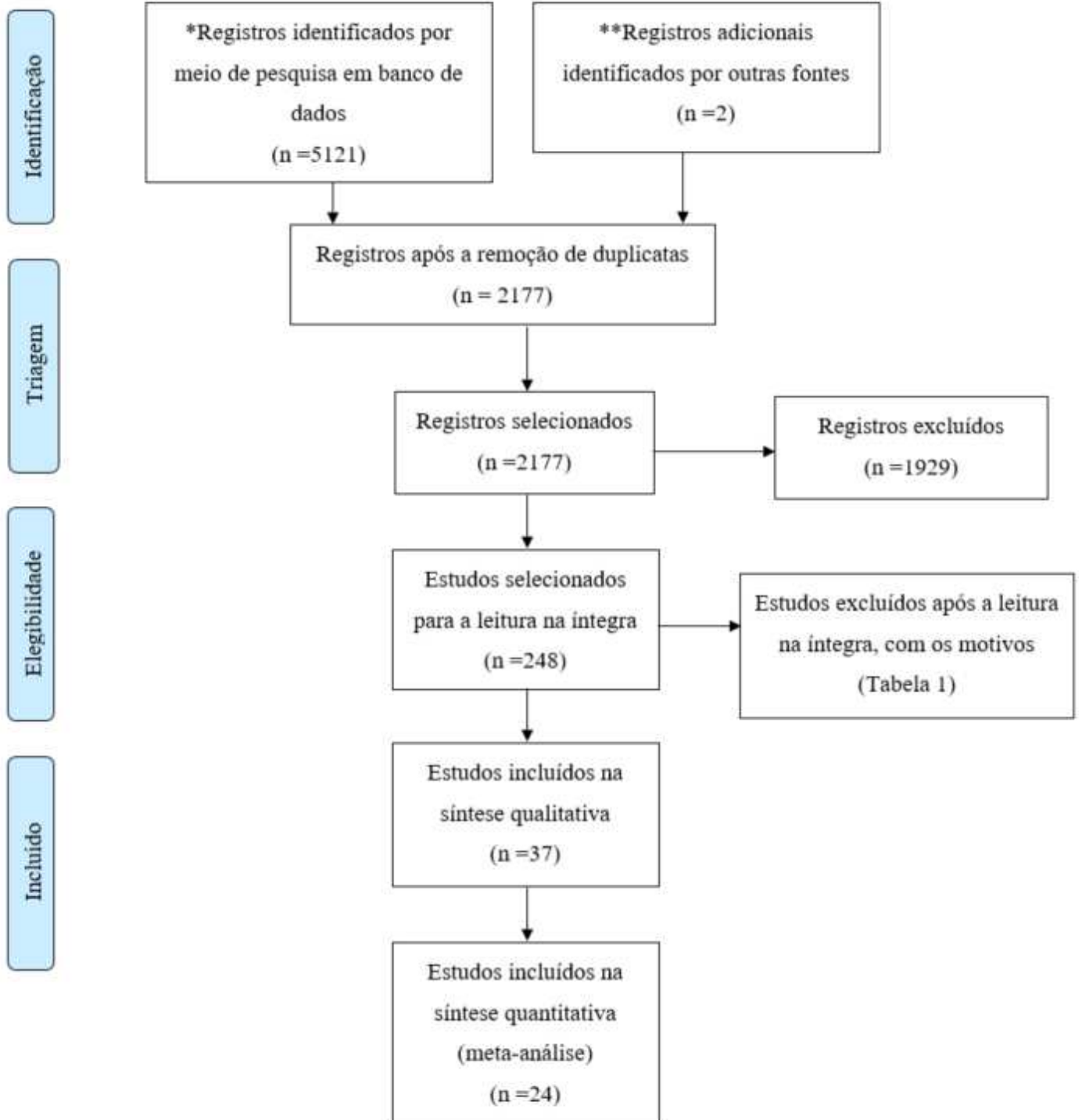
62. Busch U, Heinzl G, Narjes H. The effect of cholestyramine on the pharmacokinetics of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 269–272.
63. Kawai S. Cyclooxygenase selectivity and the risk of the gastro-intestinal complication of various non-steroidal antiinflammatory drugs: a clinical consideration. *Inflamm Res* 1998;47(Suppl. 2):S102–S106.
64. Zhang A, Tang H, Liu S, Ma C, Ma S, Zhao H. Anesthetic Efficiency of Articaine Versus Lidocaine in the Extraction of Lower Third Molars: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Oral Maxillofac Surg* 2019;77(1):18-28. doi: 10.1016/j.joms.2018.08.020.
65. Sánchez-Torres A, Soler-Capdevila J, Ustrell-Barral M, Gay-Escoda C. Patient, radiological, and operative factors associated with surgical difficulty in the extraction of third molars: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020;49(5):655-665. doi: 10.1016/j.ijom.2019.10.009.

## FIGURAS

Figura 1. PRISMA *Flow Diagram*

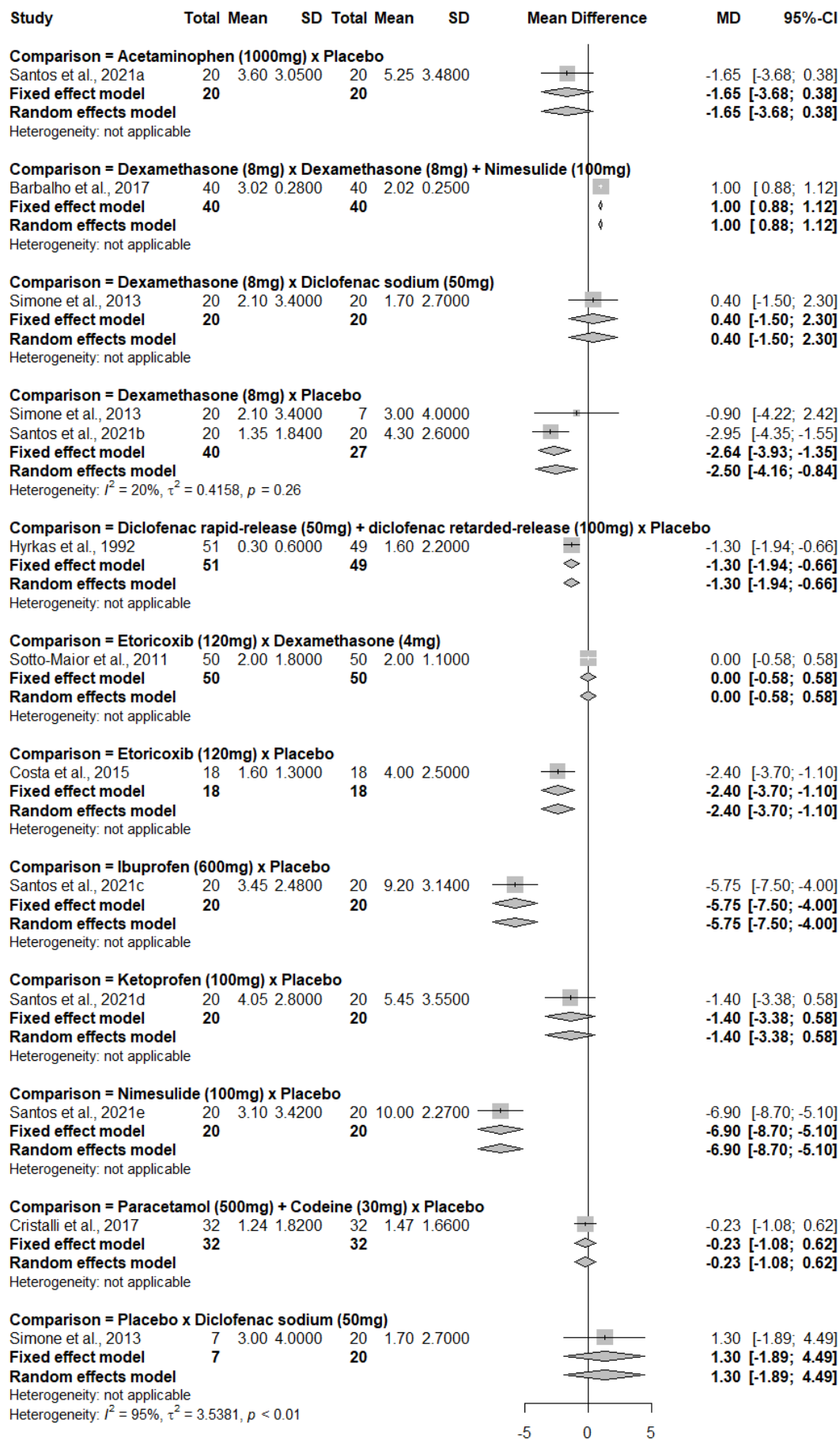
\*Pubmed = 1268 BVS= 832 Cochrane Library= 994 Web of science= 564 Embase =1463

\*\*Busca Manual= 2



Busca realizada no dia 21/07/2020 às 12:30.

**Figura 2. Meta-análise par-a-par para média de consumo de analgésicos**



**Figura 3. Rede de intervenções para média de consumo de analgésico**

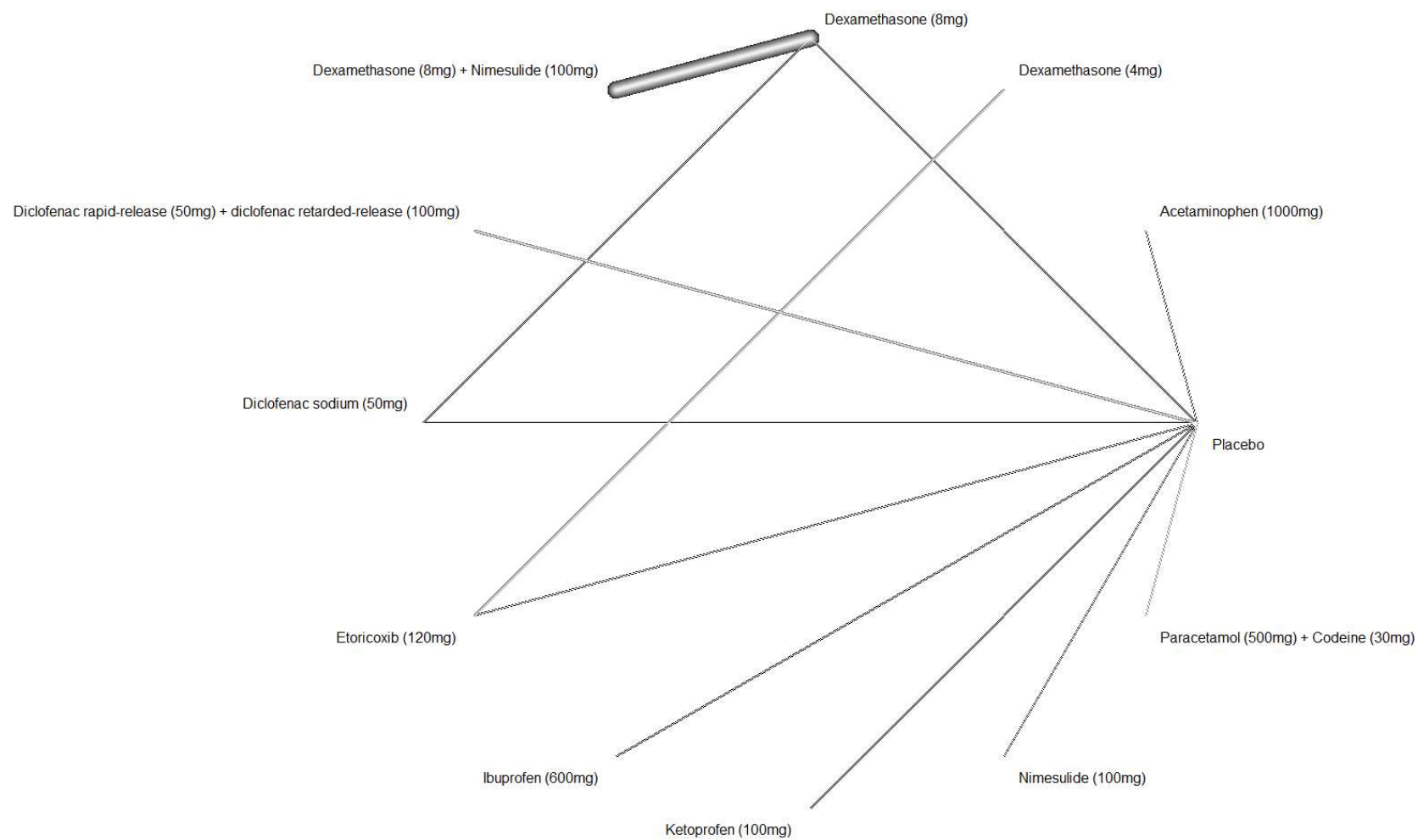


Figura 4. Meta-análise em rede para o consumo médio de analgésicos

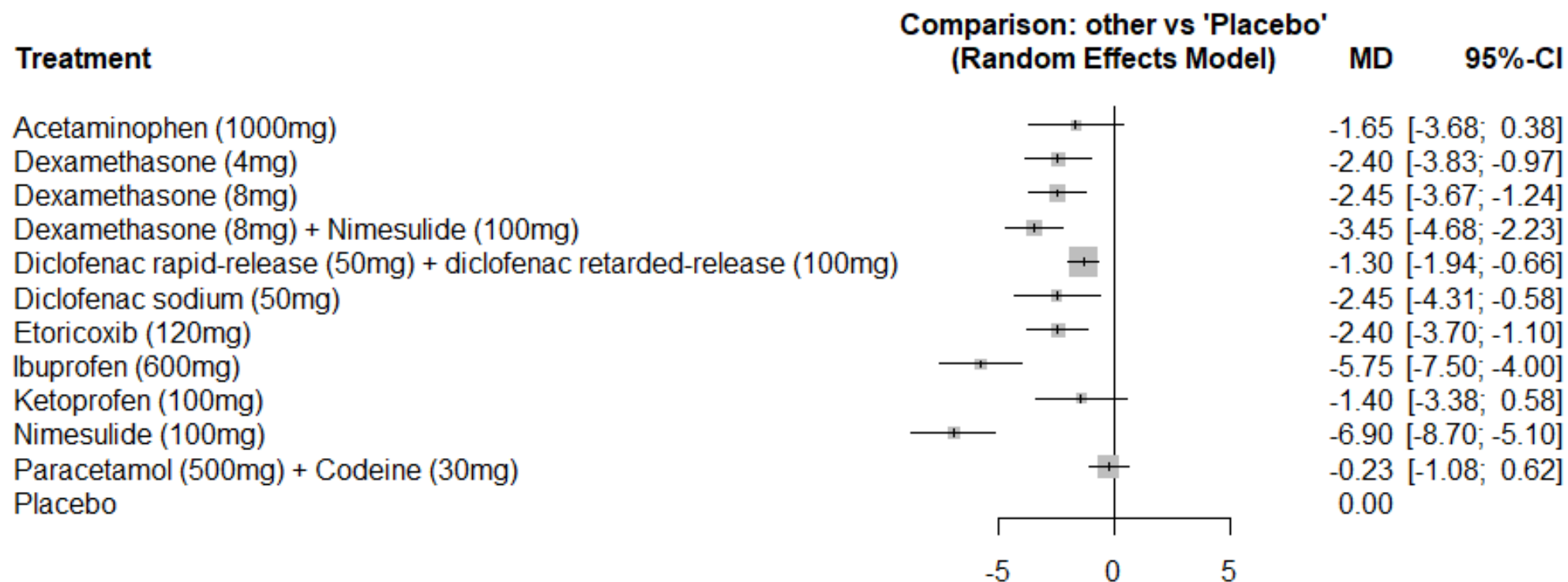


Figura 5. Consumo médio de analgésicos - GRADE

## ANALGESIC INTAKE

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>Acetaminophen (1000mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	213	-	MD 1.65 lower (3.68 lower to 0.38 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Dexamethasone (4mg)</b>											
10	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none	50	213	-	MD 2.4 lower (3.83 lower to 0.97 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Dexamethasone (8mg)</b>											
11	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	100	213	-	MD 2.45 lower (3.67 lower to 1.24 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>Dexamethasone (8mg) + Nimesulide (100mg)</b>											

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
10	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	none	40	213	-	MD 3.45 lower (4.68 lower to 2.23 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Diclofenac rapid-release (50mg) + diclofenac retarded-release (100mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	51	213	-	MD 1.3 lower (1.94 lower to 0.66 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>Diclofenac sodium (50mg)</b>											
10	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	40	213	-	MD 2.45 lower (4.31 lower to 0.58 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>Etoricoxib (120mg)</b>											



Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
10	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	68	213	-	MD <b>2.4 lower</b> (3.7 lower to 1.1 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>Ibuprofen (600mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	20	213	-	MD <b>5.75 lower</b> (7.5 lower to 4 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>Ketoprofen (100mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	213	-	MD <b>1.4 lower</b> (3.38 lower to 0.58 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Nimesulide (100mg)</b>											

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	20	213	-	MD <b>6.9 lower</b> (8.7 lower to 5.1 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>Paracetamol (500mg) + codeine (30mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	32	213	-	MD <b>0.23 lower</b> (1.08 lower to 0.62 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

#### Explanations

- a. Confidence interval crosses null value or includes values favoring either treatment
- b. Absence of statistical evidence for inconsistency at the direct estimate. Only indirect estimates was evaluated

Figura 6. Sucra para o consumo médio de analgésicos

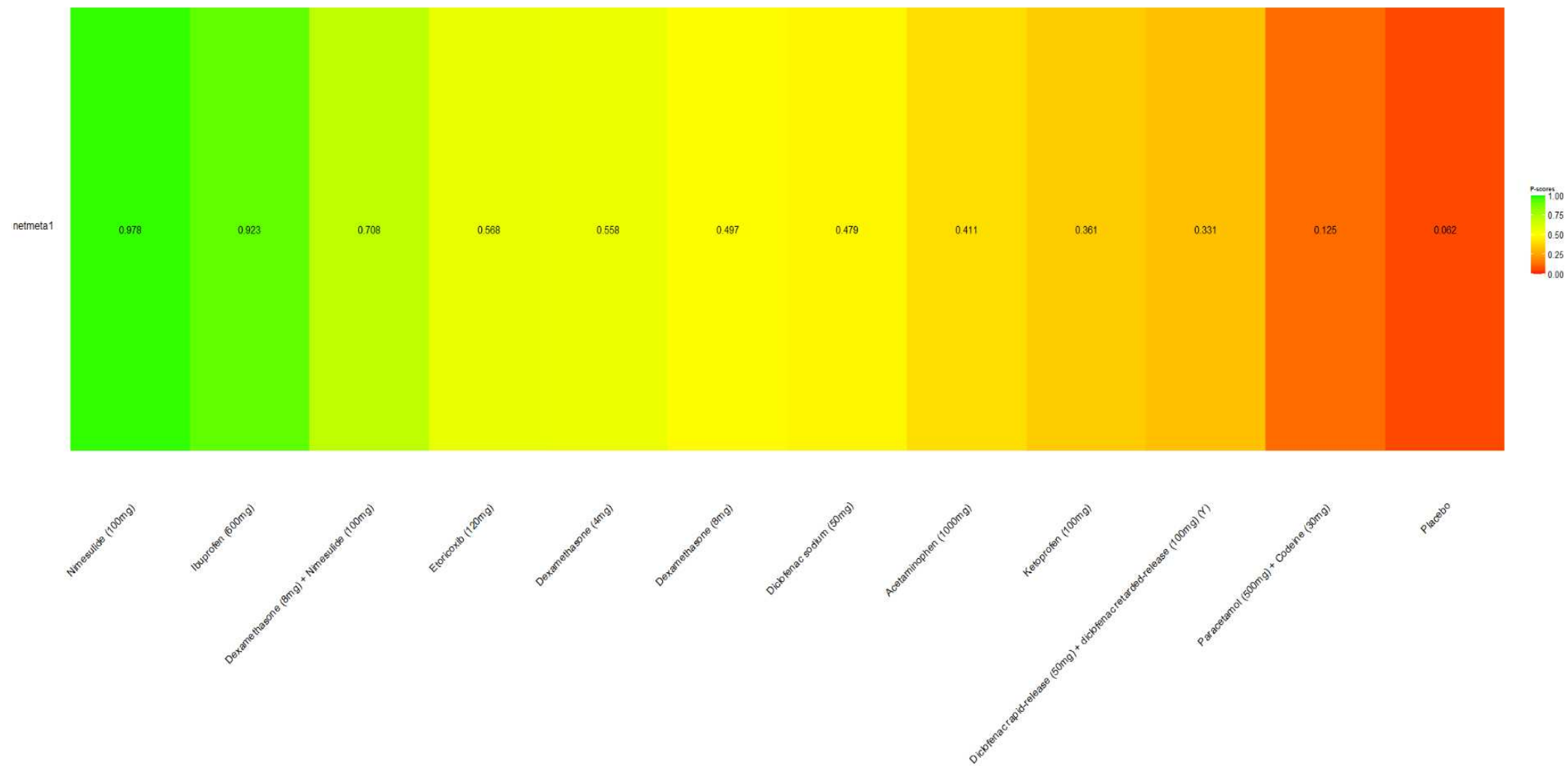


Figura 7. Meta-análise par-a-par para dor em 6 horas pós-operatório

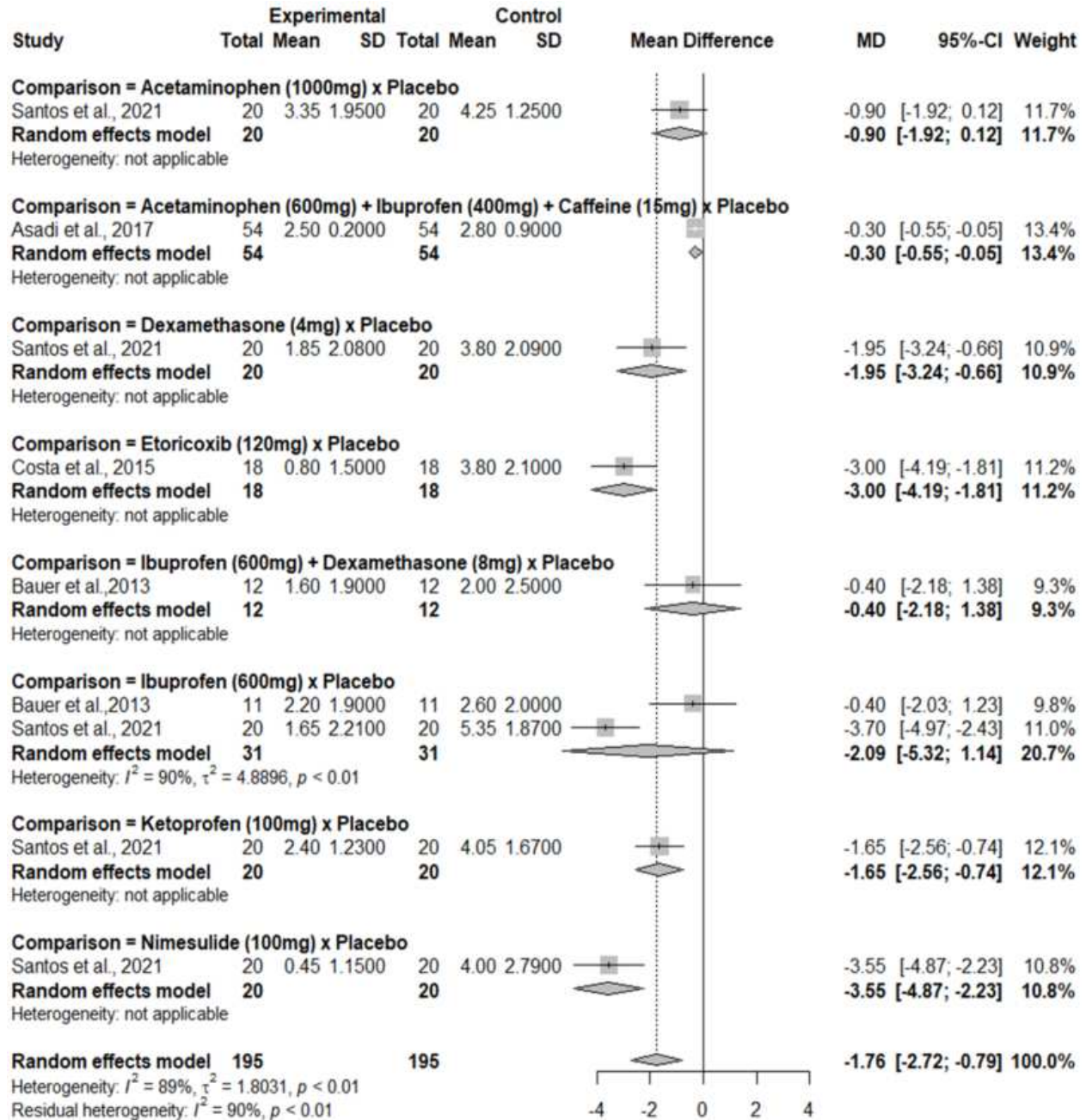


Figura 8. Rede de intervenções para dor em 6 horas pós-operatório

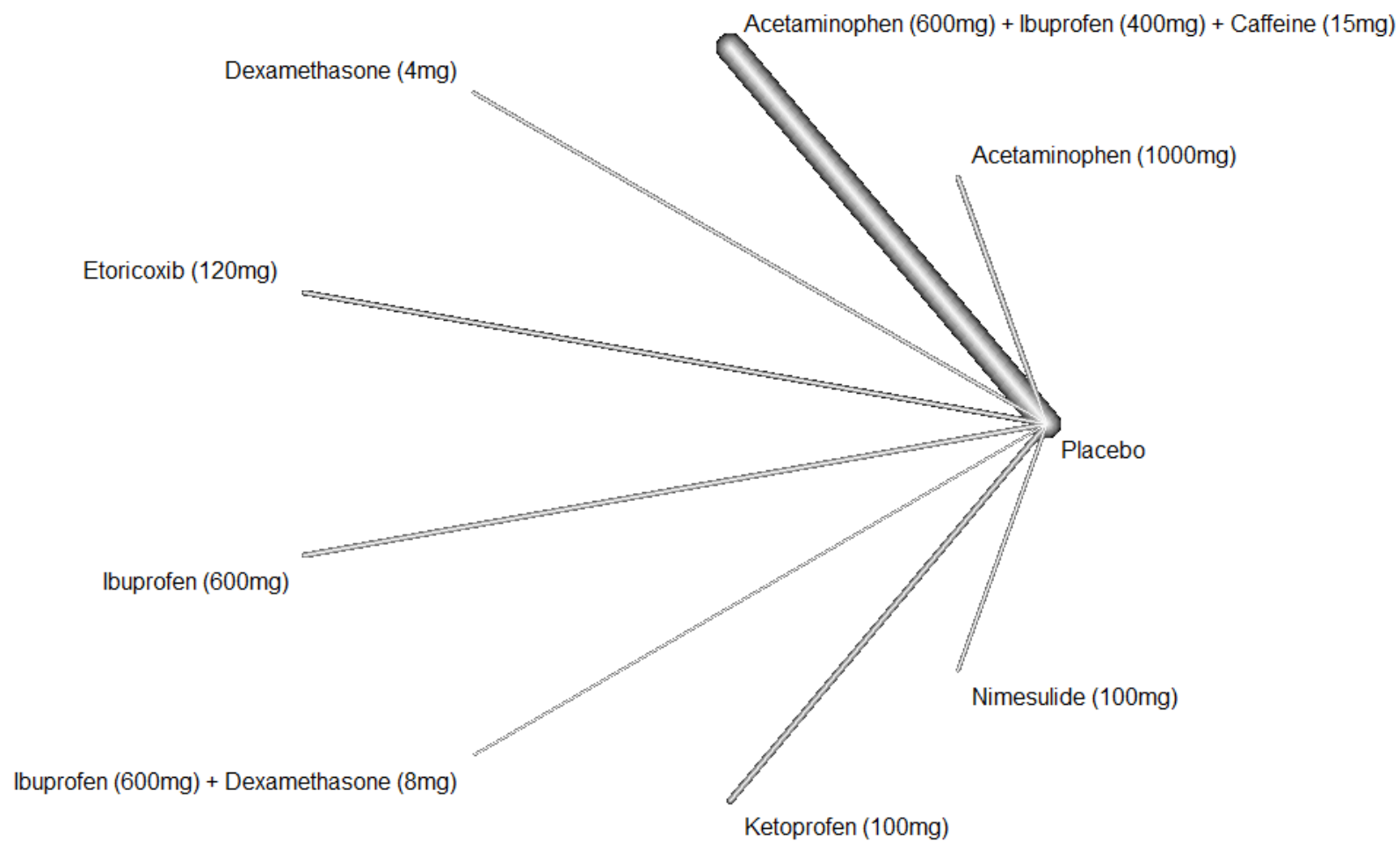


Figura 9. Meta-análise em rede para Dor em 6 horas pós-operatório

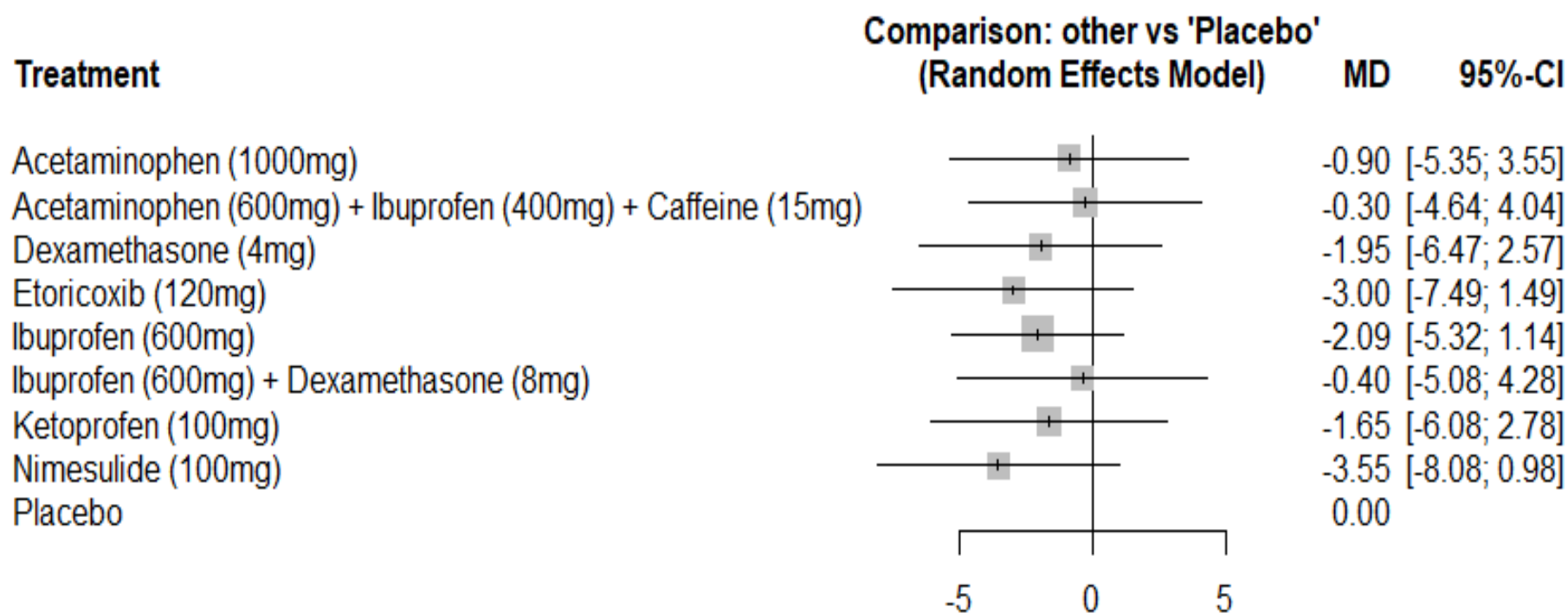


Figura 10. Dor – 6 horas pós-operatório - GRADE

## PAIN\_6h

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>Acetaminophen (1000mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	195	-	MD 0.9 lower (5.35 lower to 3.55 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Acetaminophen (600mg) + Ibuprofen (400mg) + Caffeine (15mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	54	195	-	MD 0.3 lower (4.64 lower to 4.04 higher)	⊕⊕○○ LOW
<b>Dexamethasone (4mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	195	-	MD 1.95 lower (6.47 lower to 2.57 higher)	⊕⊕○○ LOW
<b>Etoricoxib (120mg)</b>											

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
9	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	18	195	-	MD <b>3 lower</b> (7.49 lower to 1.49 higher)	⊕⊕○○ LOW
<b>Ibuprofen (600mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	31	195	-	MD <b>2.09 lower</b> (5.32 lower to 1.14 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Ibuprofen (600mg) + Dexamethasone (8mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	12	195	-	MD <b>0.4 lower</b> (5.08 lower to 4.28 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Ketoprofen (100mg)</b>											



Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
9	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	195	-	MD 1.65 lower (6.08 lower to 2.78 higher)	⊕⊕○○ LOW
<b>Nimesulide (100mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	195	-	MD 3.55 lower (8.08 lower to 0.98 higher)	⊕⊕○○ LOW

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

#### Explanations

- a. Confidence interval crosses null value or includes values favoring either treatment
- b. Absence of statistical evidence for inconsistency when direct and indirect estimates imply different clinical decisions

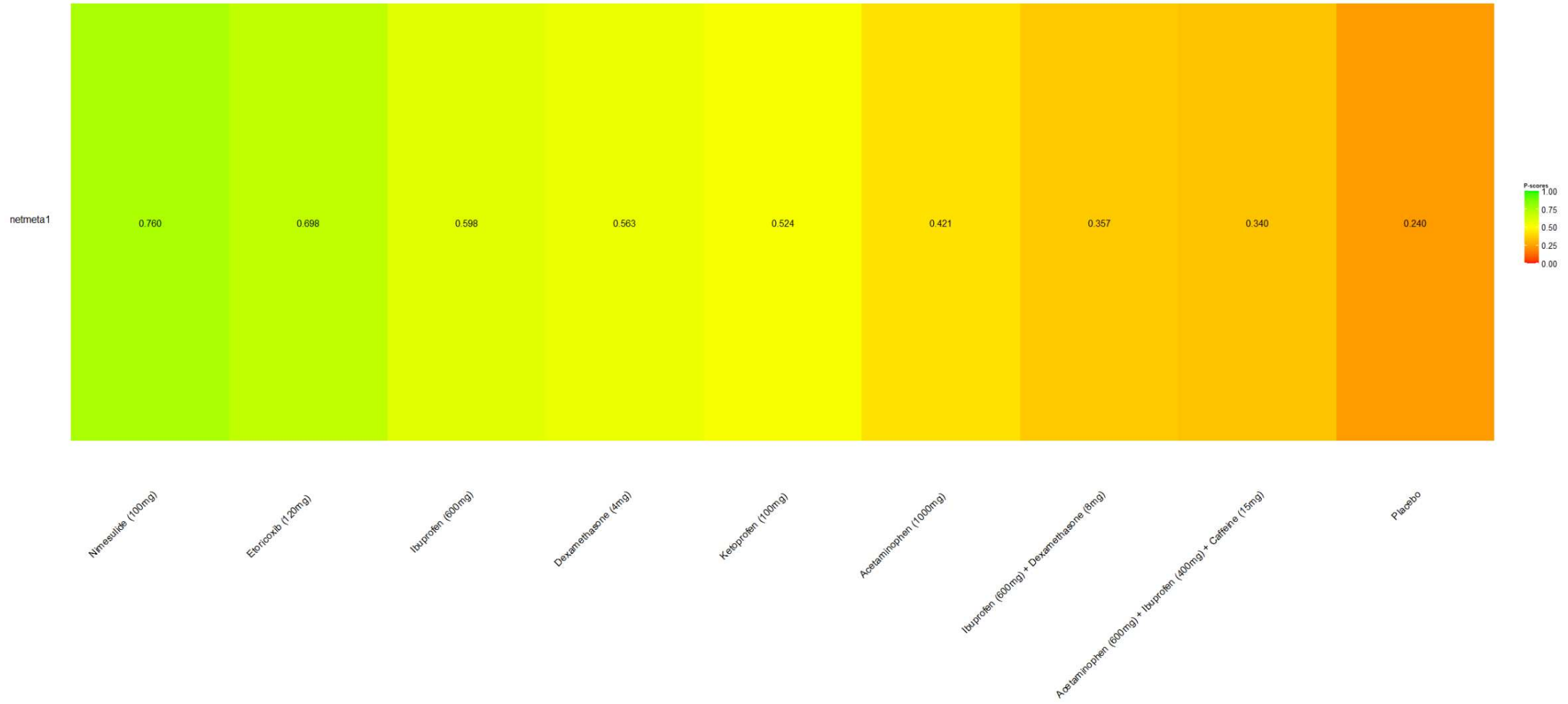
**Figura 11. SUCRA para dor em 6 horas pós-operatório**

Figura 12. Meta-análise par-a-par para dor em 12 horas pós-operatório

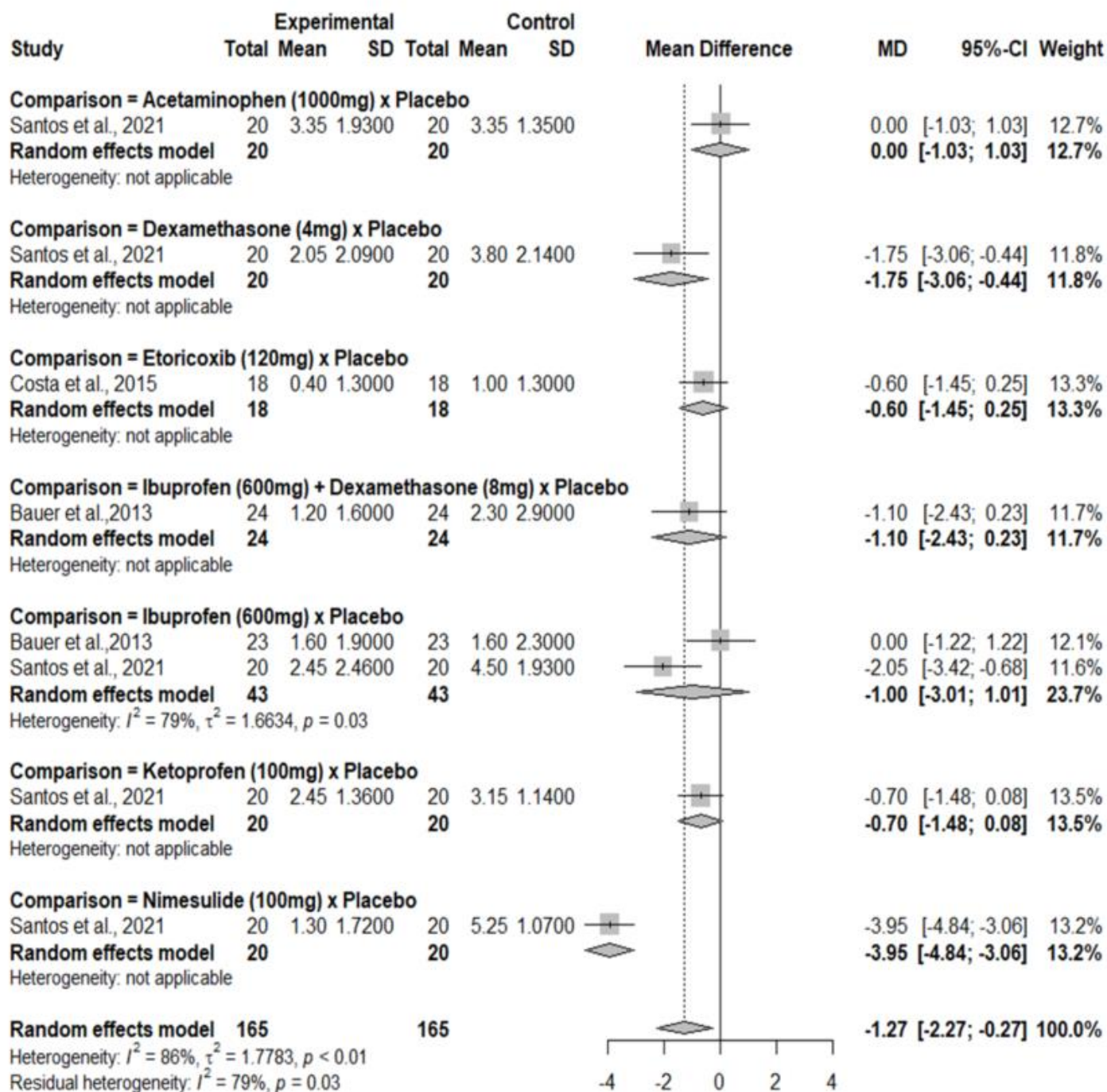


Figura 13. Rede de intervenções para dor em 12 horas pós-operatório

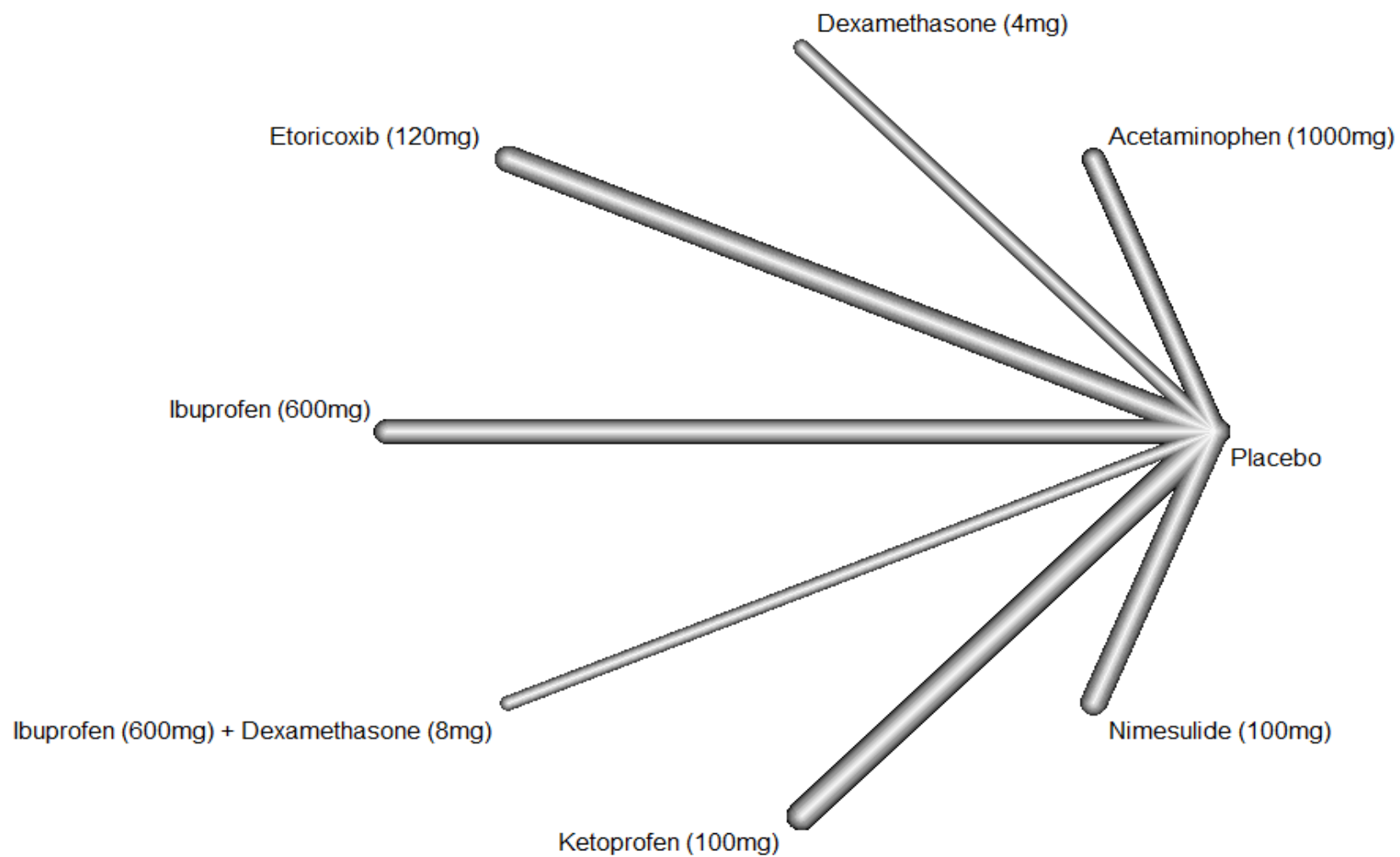


Figura 14. Meta-análise em rede para dor em 12 horas pós-operatório

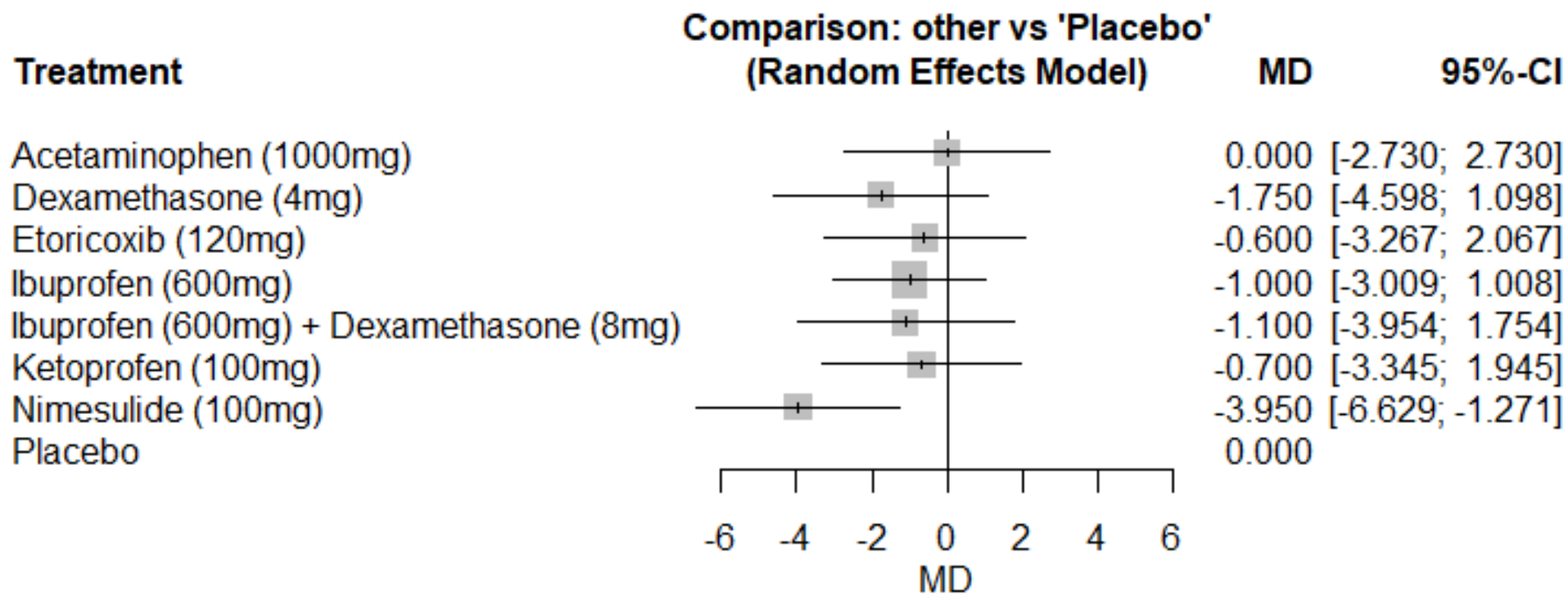


Figura 15. Dor – 12 horas pós-operatório - GRADE

PAIN\_12h

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>Acetaminophen (1000mg)</b>											
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	165	-	MD 0 (2.73 lower to 2.73 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Dexamethasone (4mg)</b>											
8	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	165	-	MD 1.75 lower (4.598 lower to 1.098 higher)	⊕⊕○○ LOW
<b>Etoricoxib (120mg)</b>											
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	18	165	-	MD 0.6 lower (3.267 lower to 2.067 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Ibuprofen (600mg)</b>											

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	43	165	-	MD 1 lower (3.009 lower to 1.008 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Ibuprofen (600mg) + Dexamethasone (8mg)</b>											
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	24	165	-	MD 1.1 lower (3.954 lower to 1.754 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Ketoprofen (100mg)</b>											
8	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	165	-	MD 0.7 lower (3.345 lower to 1.945 higher)	⊕⊕○○ LOW
<b>Nimesulide</b>											

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	20	165	-	MD <b>3.95 lower</b> (6.629 lower to 1.271 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

**Explanations**

- a. Confidence interval crosses null value or includes values favoring either treatment
- b. Absence of statistical evidence for inconsistency when direct and indirect estimates imply different clinical decisions



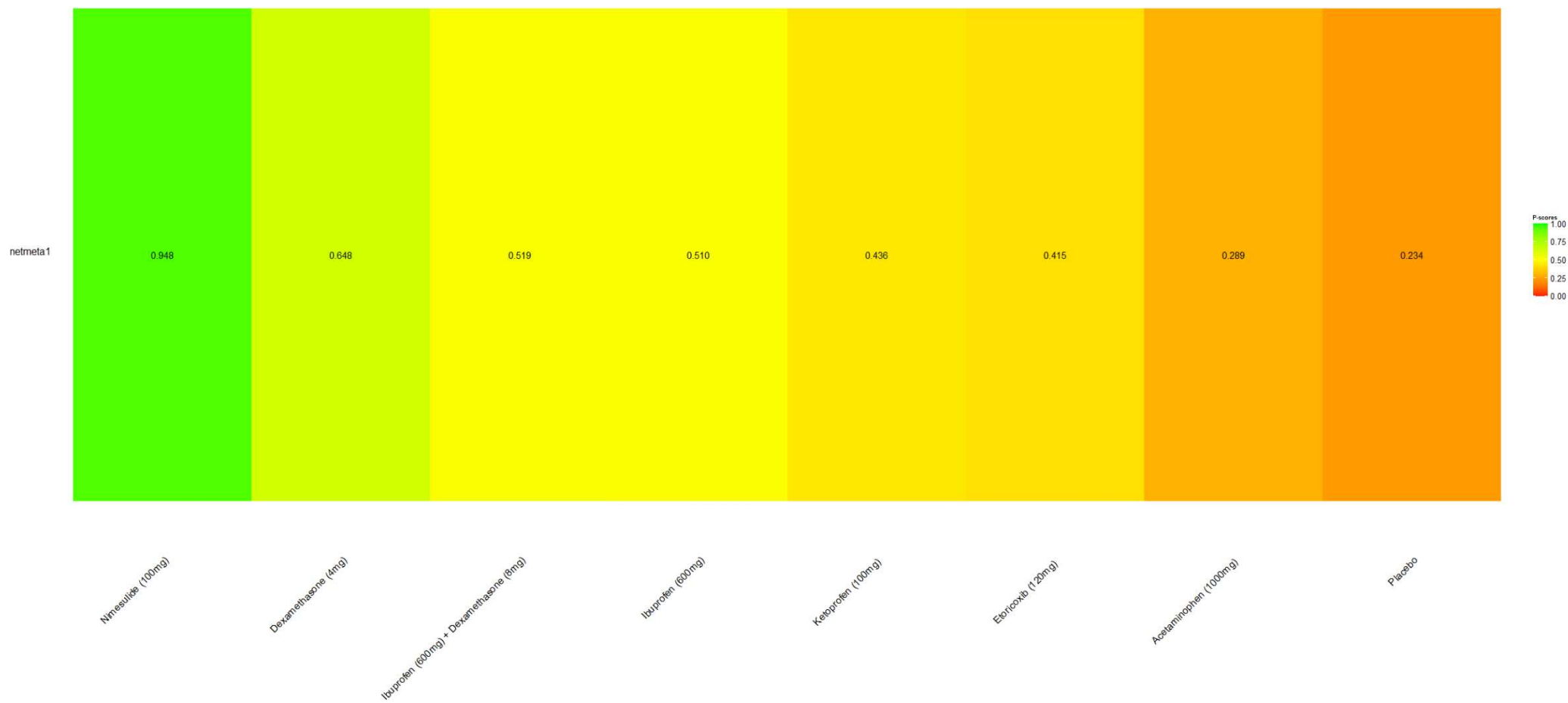
**Figura 16. SUCRA para dor em 12 horas pós-operatório**

Figura 17. Meta-análise par-a-par para dor em 24 horas pós-operatório

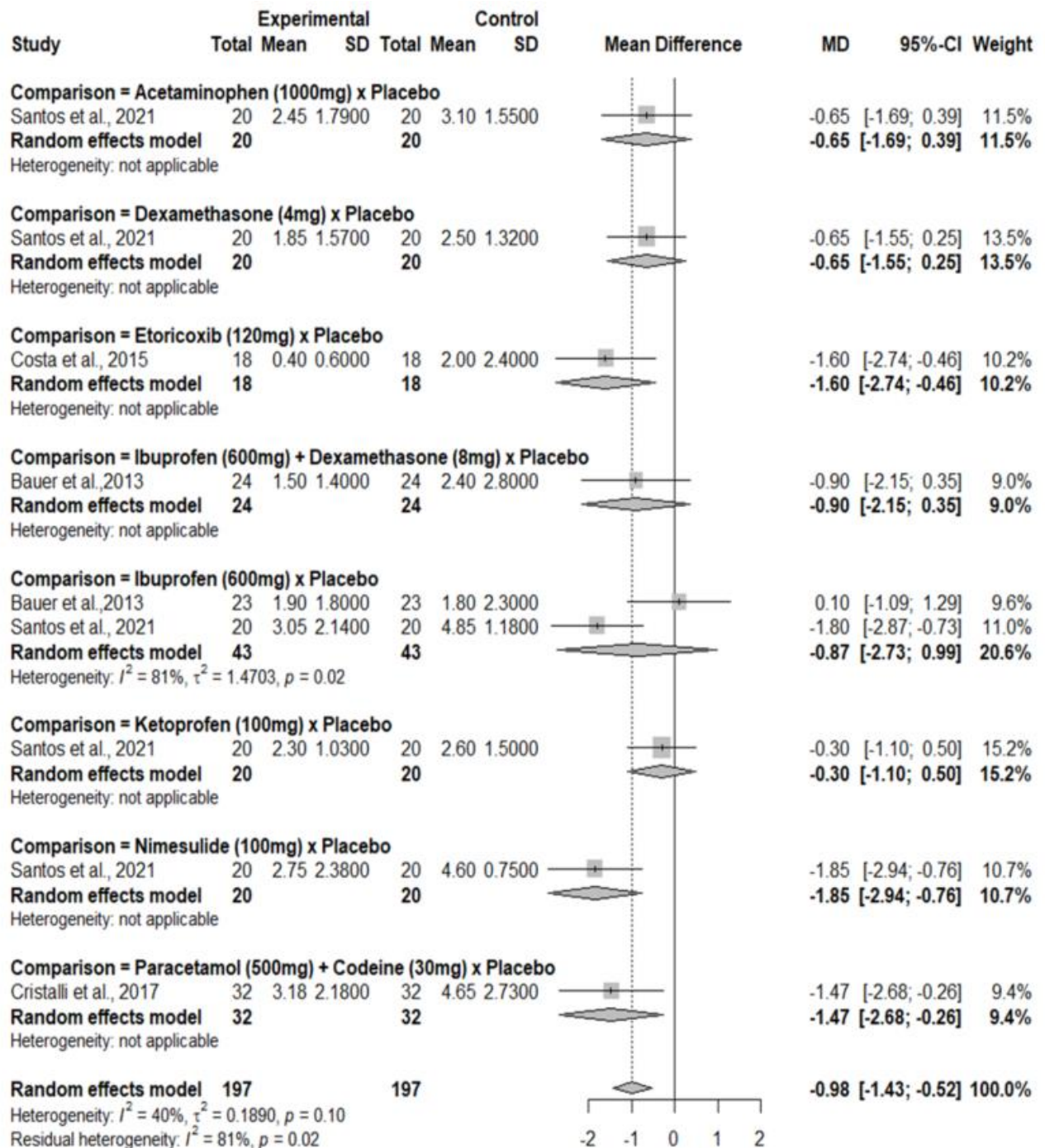


Figura 18. Rede de intervenções para dor em 24 horas pós-operatório

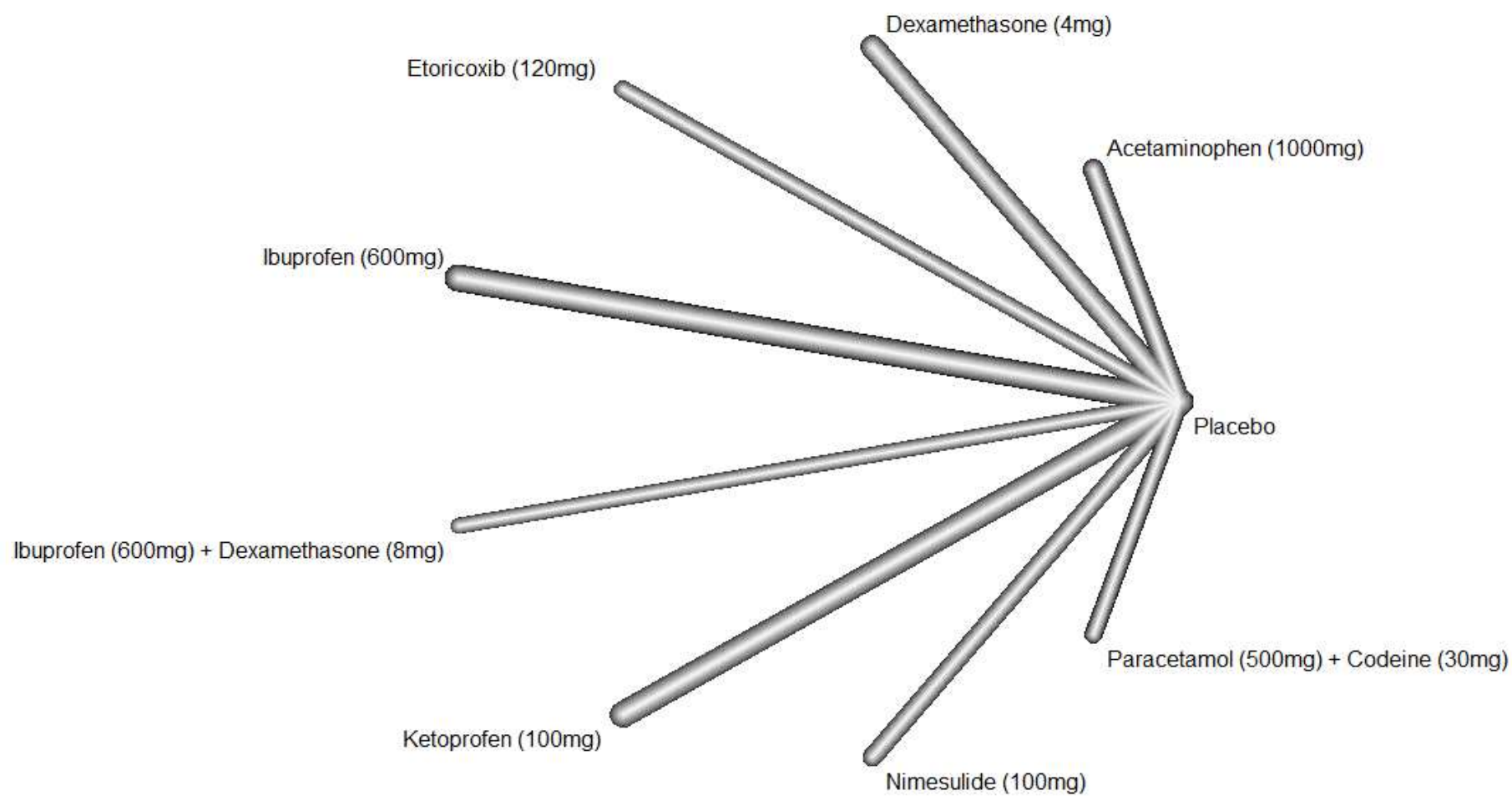


Figura 19. Meta-análise em rede para dor em 24 horas pós-operatório

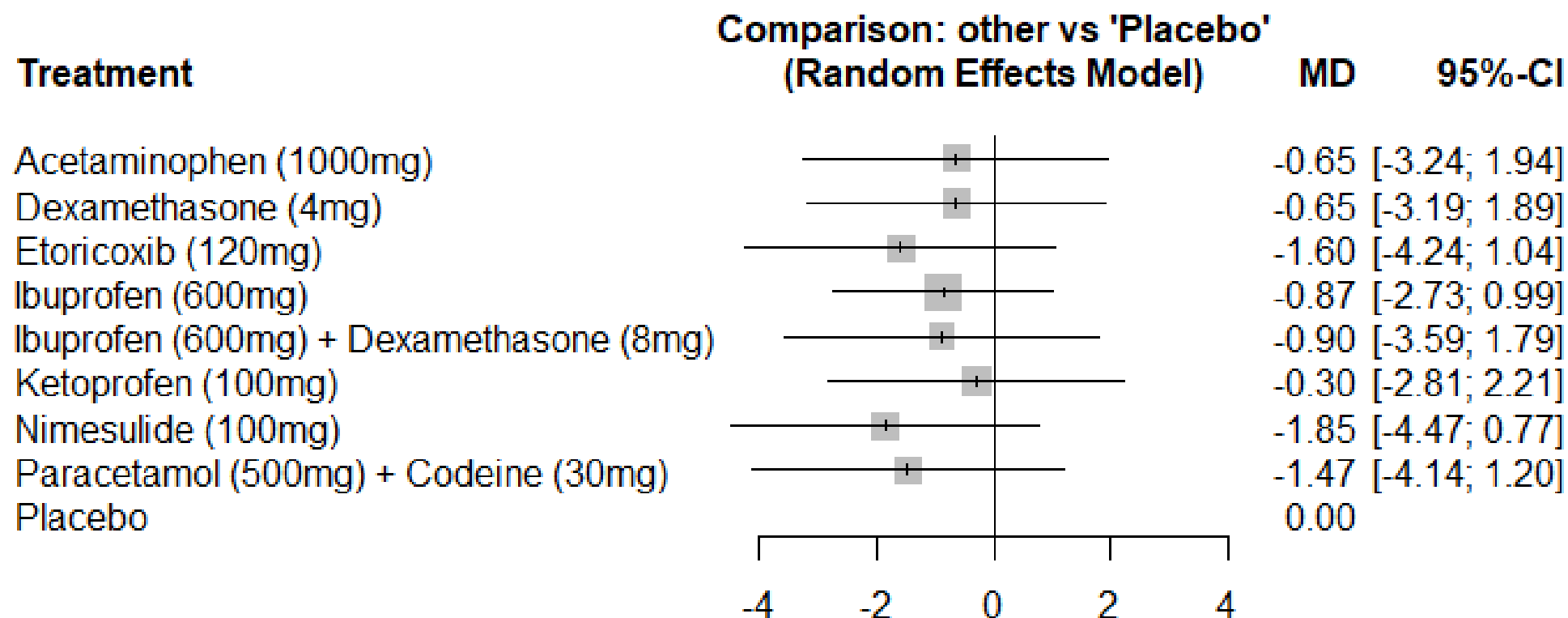


Figura 20. Dor – 24 horas pós-operatório - GRADE

## PAIN\_24

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>Acetaminophen (1000mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	197	-	MD <b>0.65 lower</b> (3.24 lower to 1.94 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Dexamethasone (4mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	197	-	MD <b>0.65 lower</b> (3.19 lower to 1.89 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Etoricoxib (120mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	18	197	-	MD <b>1.6 lower</b> (4.24 lower to 1.04 higher)	⊕⊕○○ LOW
<b>Ibuprofen (600mg)</b>											

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	43	197	-	MD <b>0.87 lower</b> (2.73 lower to 0.99 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Ibuprofen (600mg) + Dexamethasone (8mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	24	197	-	MD <b>0.9 lower</b> (3.59 lower to 1.79 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Ketoptofen (100mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	197	-	MD <b>0.3 lower</b> (2.81 lower to 2.21 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Nimesulide (100mg)</b>											

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
9	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	197	-	MD 1.85 lower (4.47 lower to 0.77 higher)	⊕⊕○○ LOW
<b>Paracetamol (500mg) + codeine (30mg)</b>											
9	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	32	197	-	MD 1.47 lower (4.14 lower to 1.2 higher)	⊕⊕○○ LOW

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

### Explanations

- a. Confidence interval crosses null value or includes values favoring either treatment
- b. Absence of statistical evidence for inconsistency when direct and indirect estimates imply different clinical decisions

Figura 21. SUCRA para dor em 24 horas pós-operatório

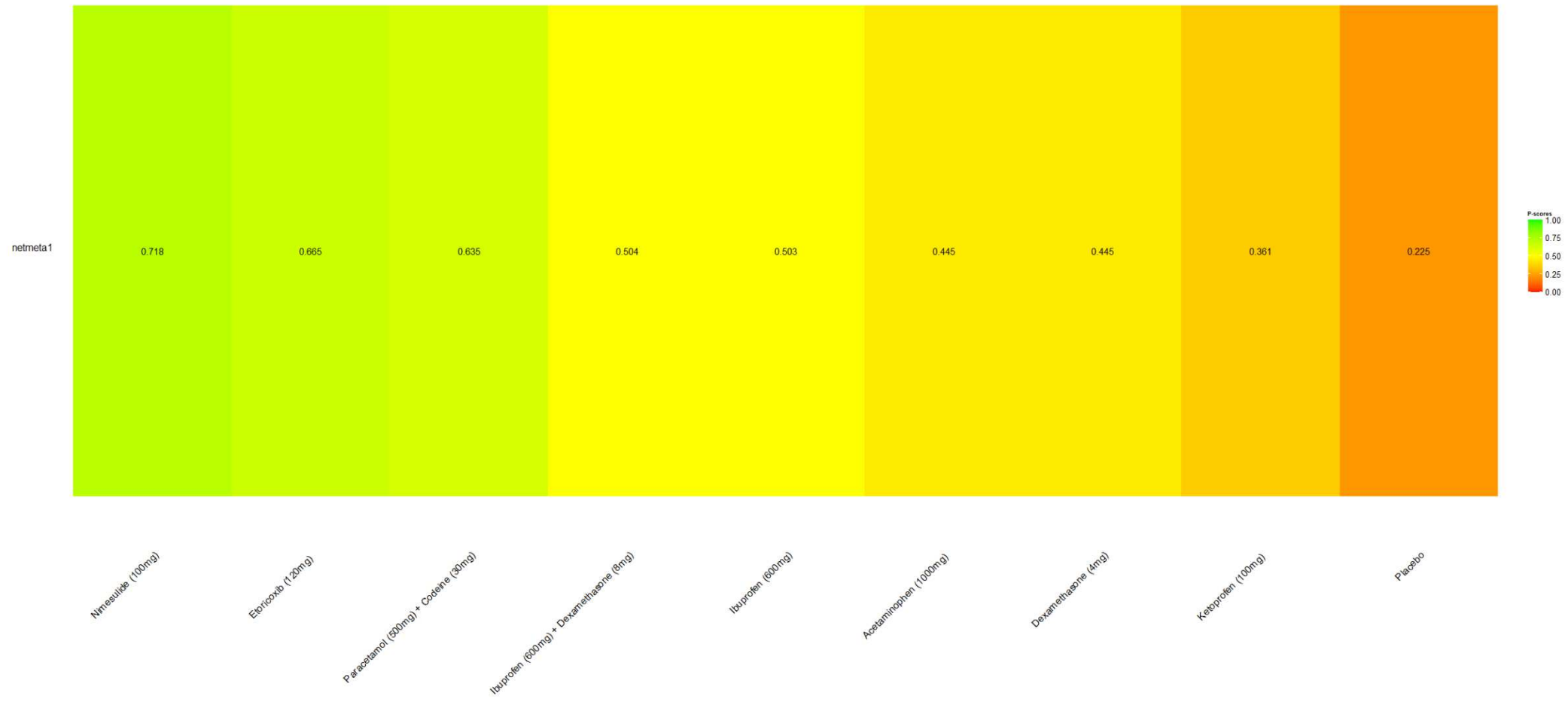
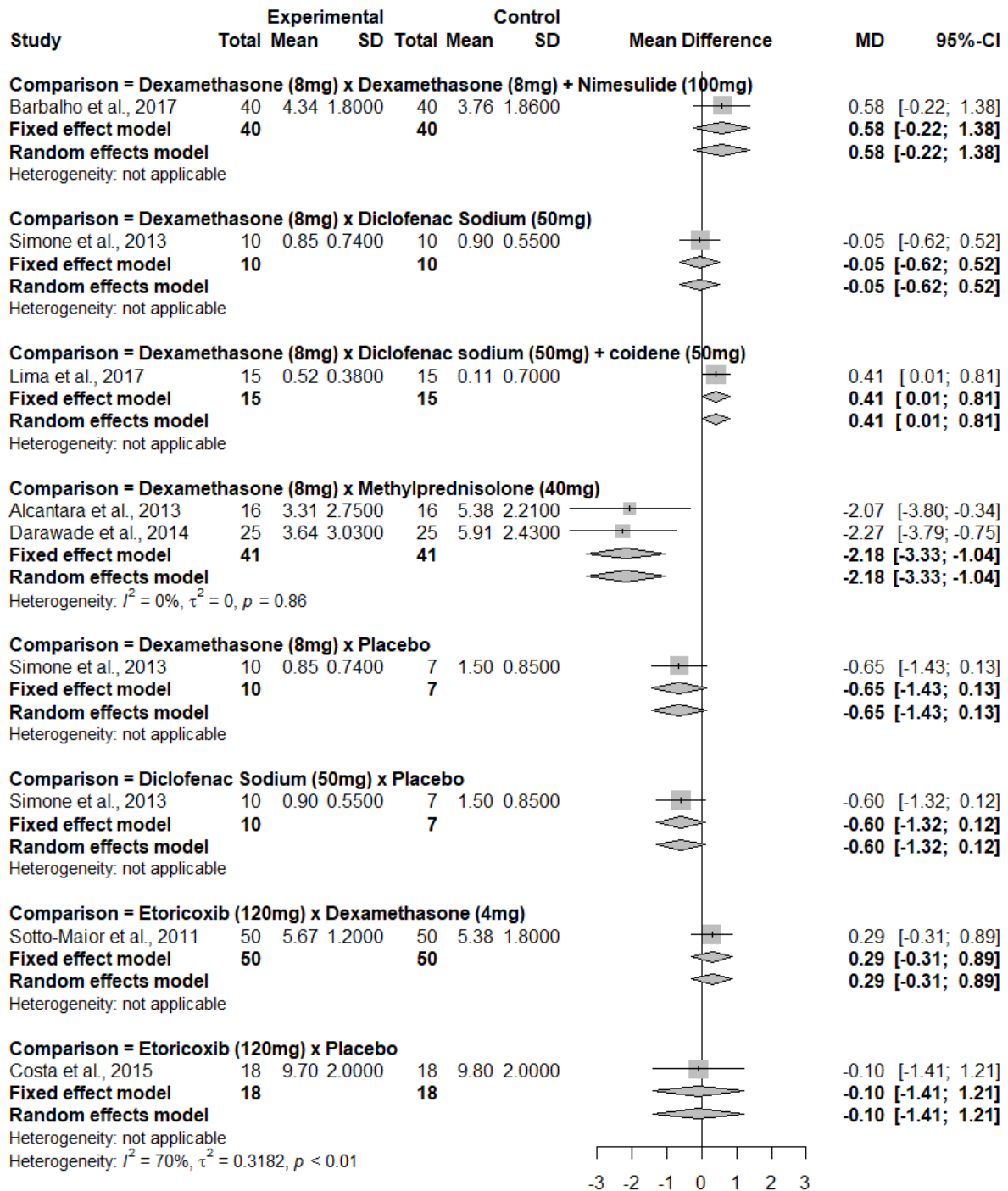




Figura 22. Meta-análise par-a-par para edema no 1º dia pós-operatório



**Figura 23. Rede de intervenções para edema no 1º dia pós-operatório**

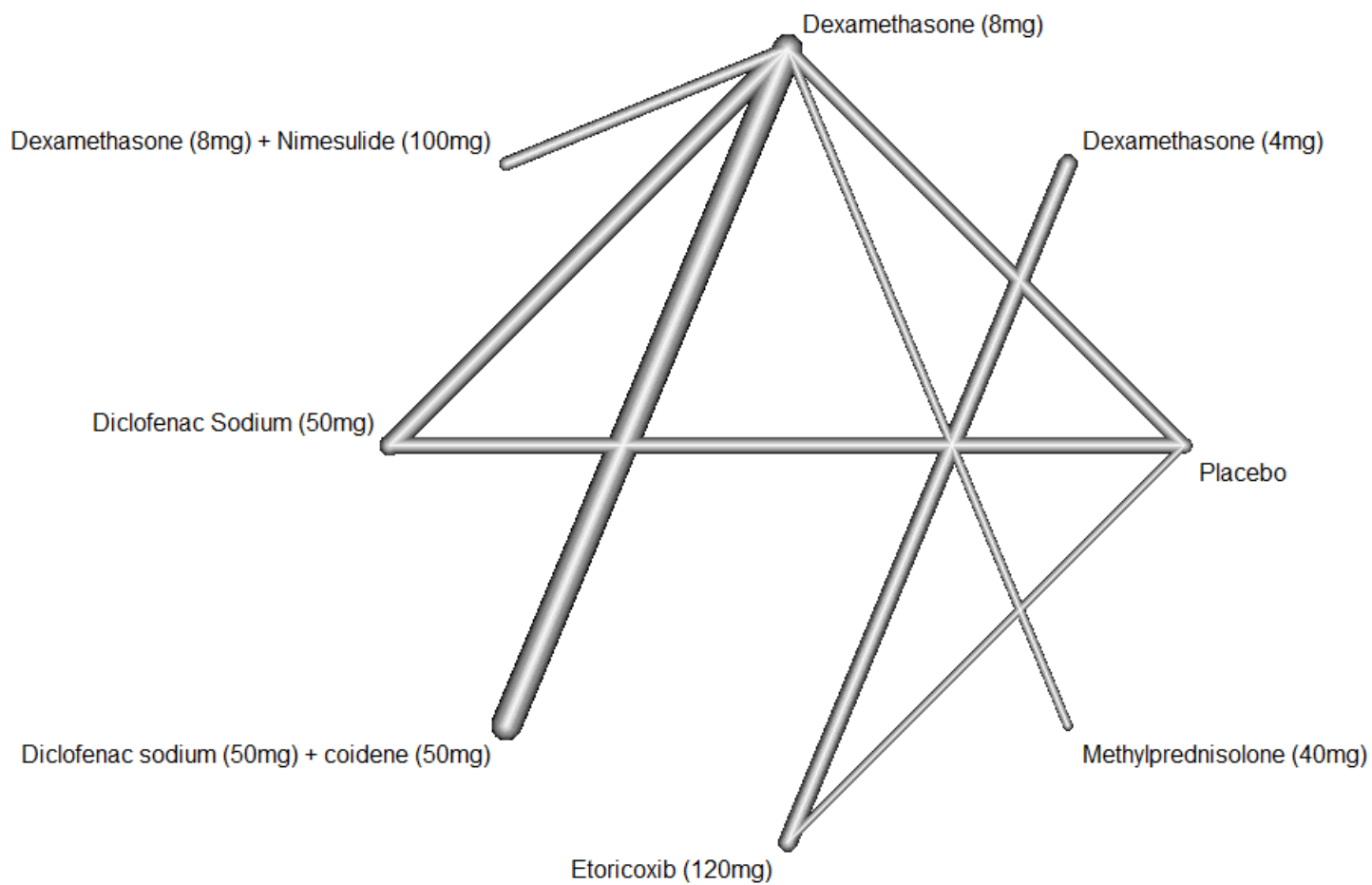


Figura 24. Meta-análise em rede para edema no 1º dia pós-operatório

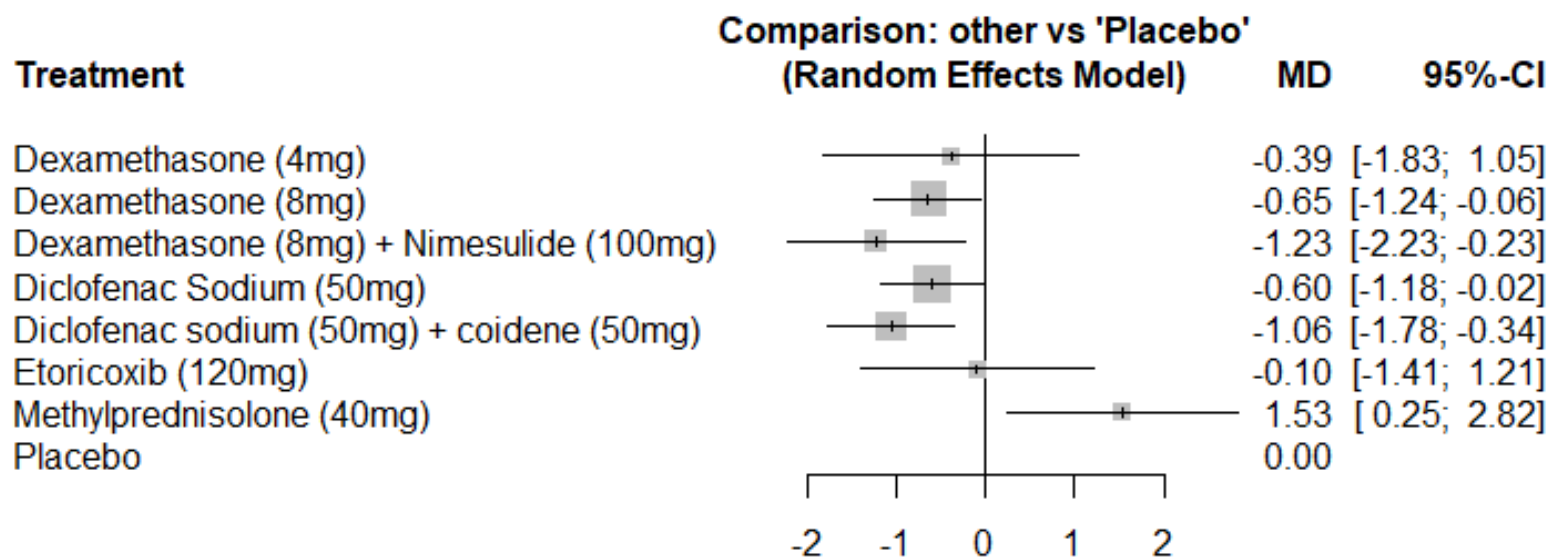


Figura 25. Edema – 1º dia pós-operatório – GRADE

## EDEMA\_1 DAY

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	anti inflammatories	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>Dexamethasone (4mg)</b>											
4	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	50	32	-	MD <b>0.39 fewer</b> (1.83 fewer to 1.05 more)	⊕⊕○○ LOW
<b>Dexamethasone (8mg)</b>											
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	116	32	-	MD <b>0.65 fewer</b> (1.24 fewer to 0.06 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>Dexamethasone (8mg) + Nimesulide (100mg)</b>											
4	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	not serious	none	40	32	-	MD <b>1.23 fewer</b> (2.23 fewer to 0.23 fewer)	⊕⊕○○ LOW
<b>Diclofenac Sodium (50mg)</b>											

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	anti inflammatories	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
4	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	10	32	-	MD 0.6 fewer (1.18 fewer to 0.02 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE

**Diclofenac sodium (50mg) + codeine(50mg)**

4	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	not serious	none	15	32	-	MD 1.06 fewer (1.78 fewer to 0.34 fewer)	⊕⊕○○ LOW
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----	----	---	---------------------------------------------	-------------

**Etoricoxib (120mg)**

4	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b</sup>	none	68	32	-	MD 0.1 fewer (1.41 fewer to 1.21 more)	⊕⊕○○ LOW
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	-------------------------------------------	-------------

**Methylprednisolone (40mg)**

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	anti inflammatories	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
5	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	not serious	none	41	32	-	MD 1.53 more (0.25 more to 2.82 more)	⊕⊕○○ LOW

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

**Explanations**

- a. If more than 50% of trials favoring the treatment were judged to have some concerns with randomization process or blinding
- b. Confidence interval crosses null value or includes values favoring either treatment
- c. Absence of statistical evidence for inconsistency at the direct estimate. Only indirect estimates was evaluated

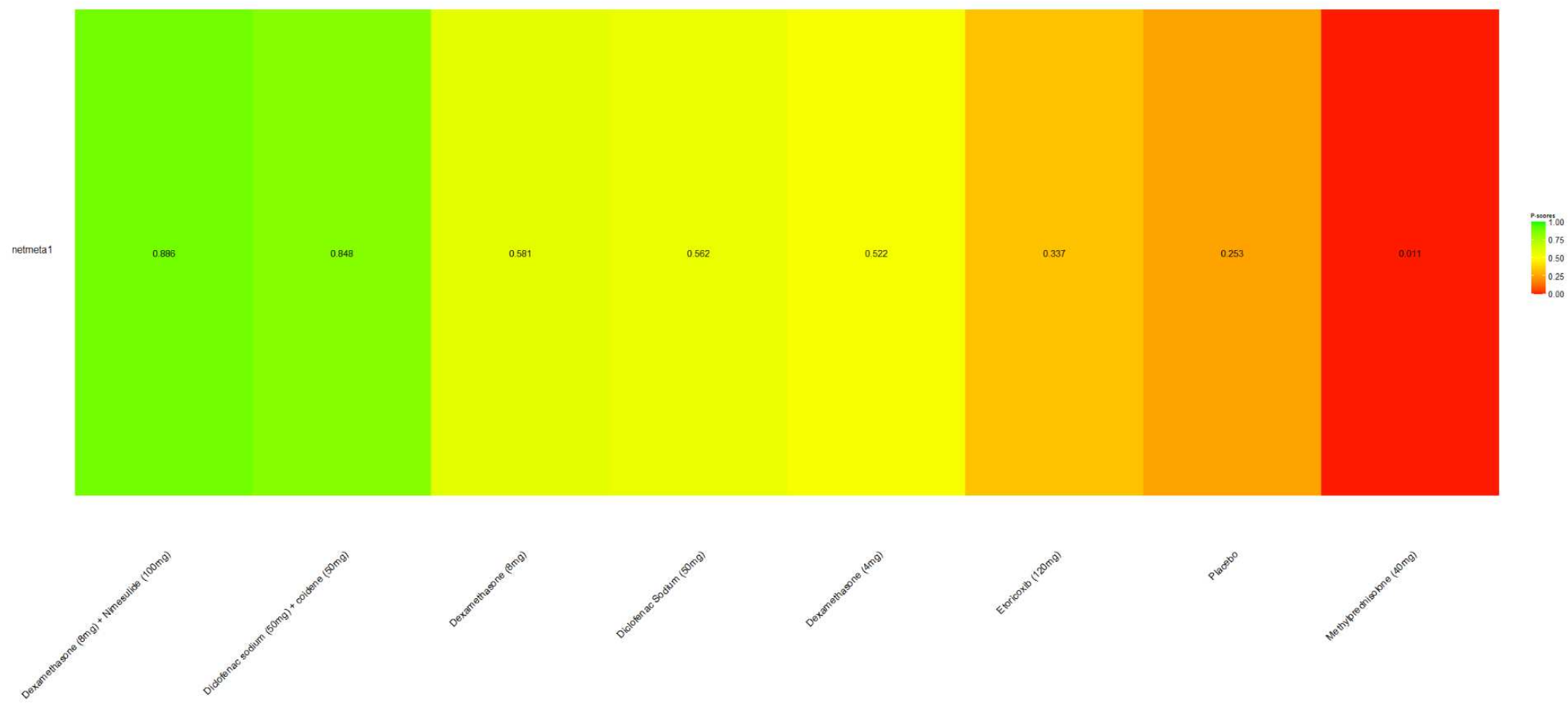
**Figura 26. Sucra para edema no 1º dia pós-operatório**

Figura 27. Meta-análise par-a-par para edema no 3º dia pós-operatório

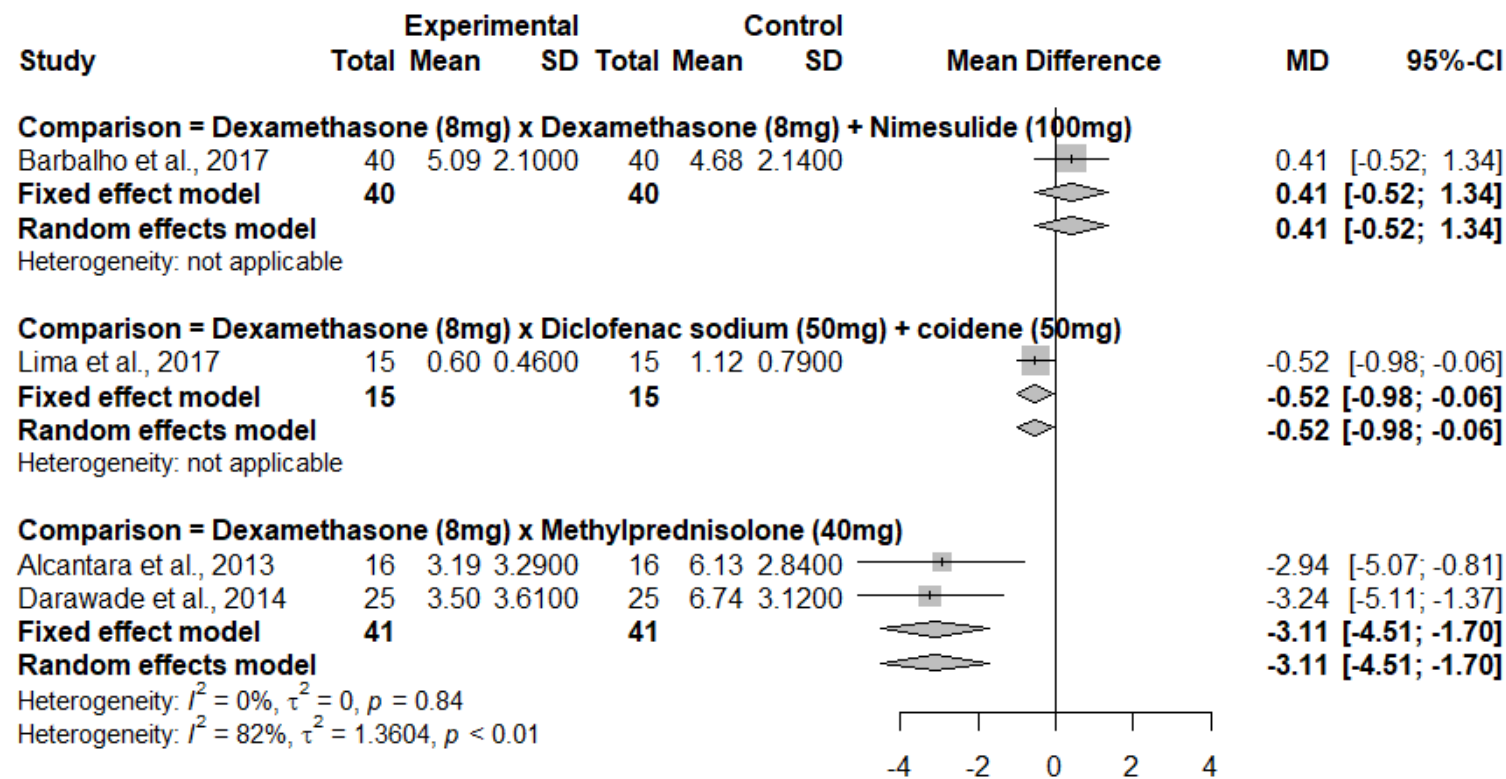




Figura 28. Meta-análise em rede para edema no 3º dia pós-operatório

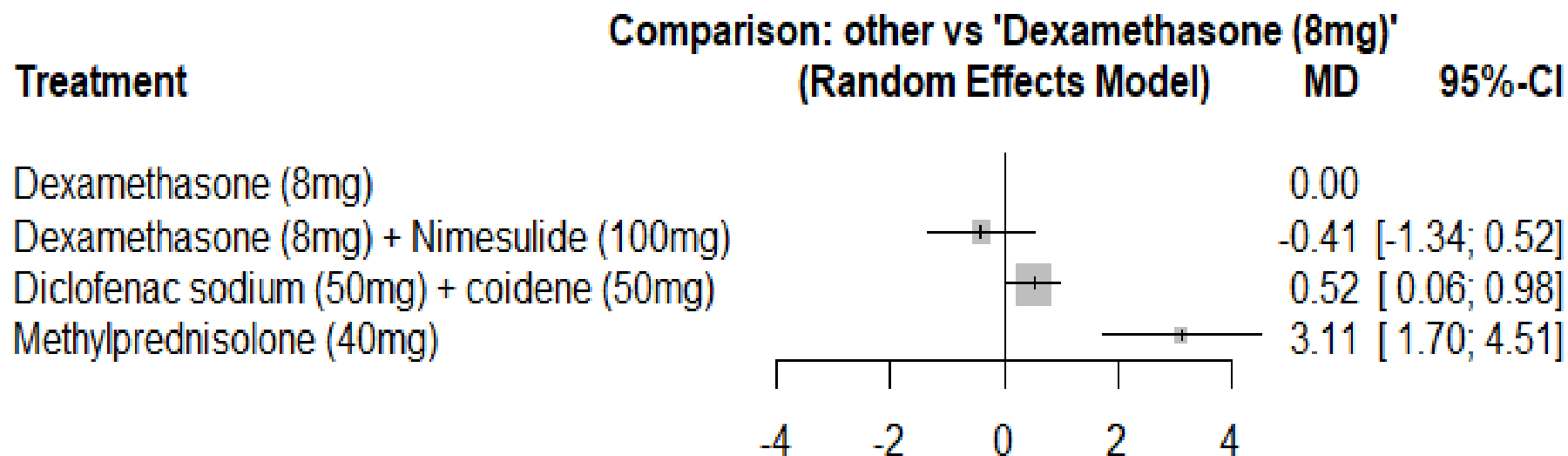


Figura 29. Edema – 3º dia pós-operatório – GRADE

## EDEMA\_3 DAY

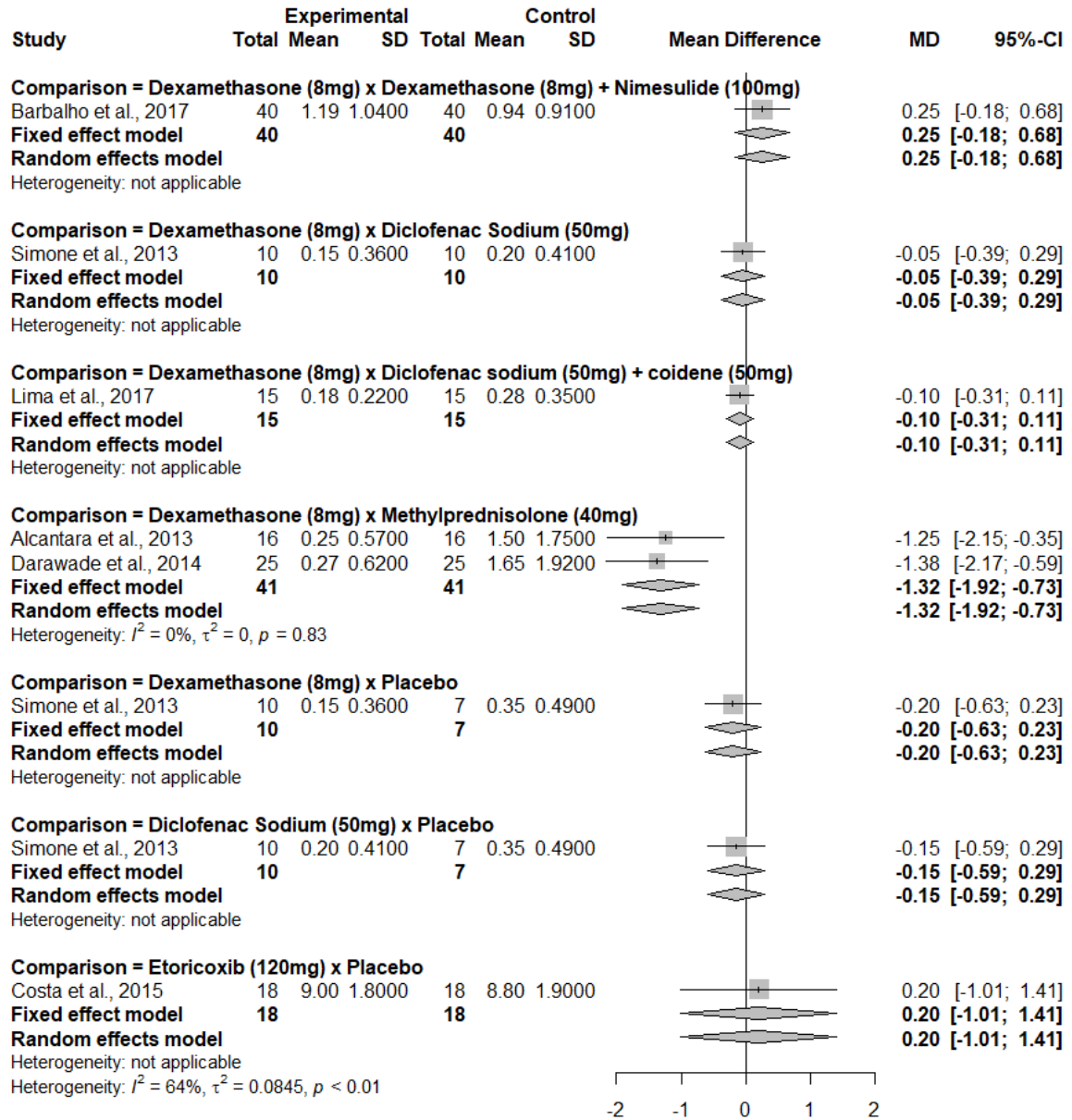
Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Other Anti-inflammatory	Dexamethasone (8mg)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>Dexamethasone (8mg) + Nimesulide (100mg)</b>											
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	40	96	-	MD <b>0.41 fewer</b> (1.34 fewer to 0.52 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Diclofenac sodium (50mg) + codeine (50mg)</b>											
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	16	96	-	MD <b>0.52 more</b> (0.06 more to 0.98 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
<b>Methylprednisolone (40mg)</b>											
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	41	96	-	MD <b>3.11 more</b> (1.7 more to 4.51 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

**Explanations**

a. Confidence interval crosses null value or includes values favoring either treatment

**Figura 30. Meta-análise par-a-par para edema no 7º dia pós-operatório**



**Figura 31. Rede de intervenções para o edema no 7º dia pós-operatório**

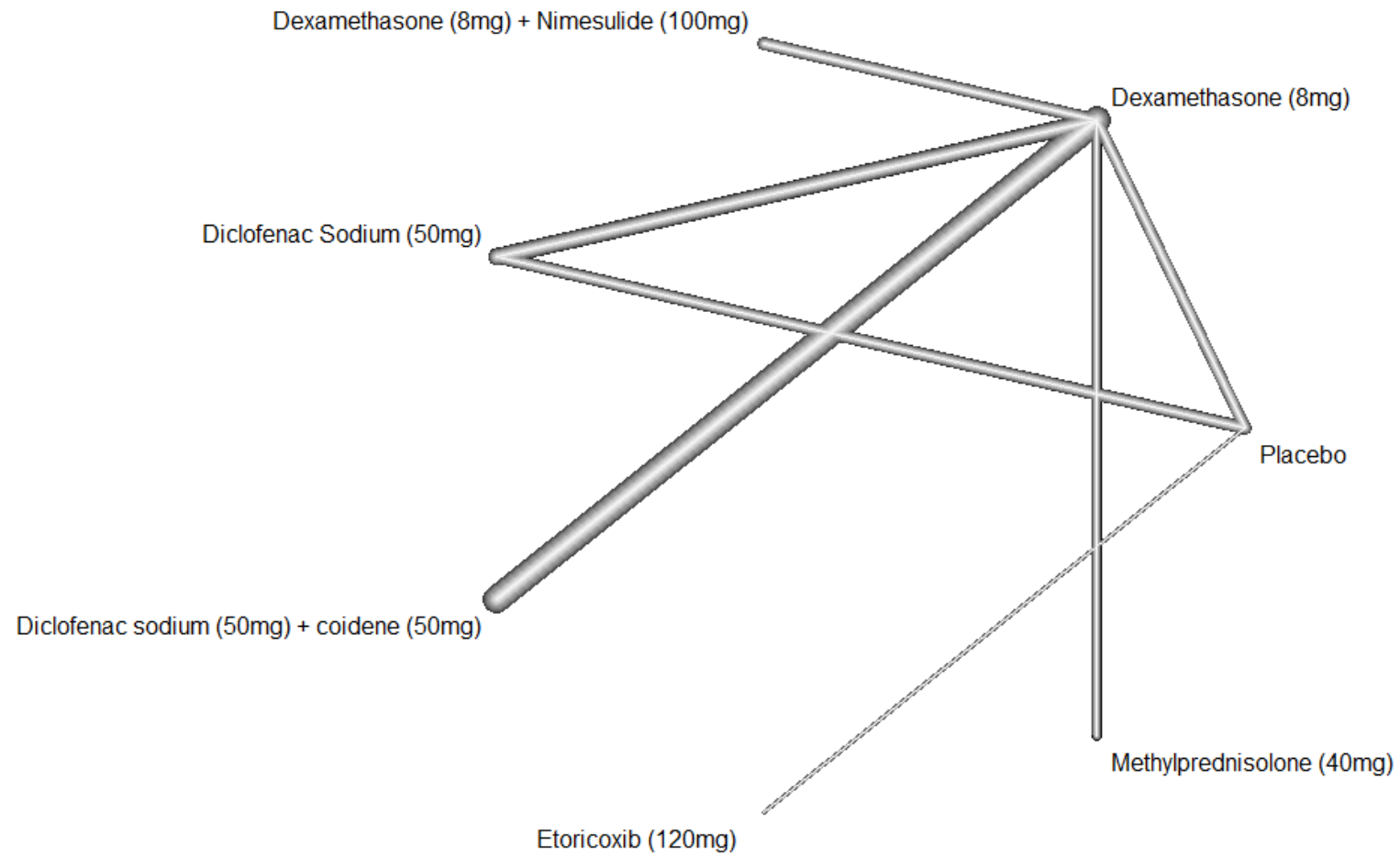


Figura 32. Meta-análise em rede para edema no 7º dia pós-operatório

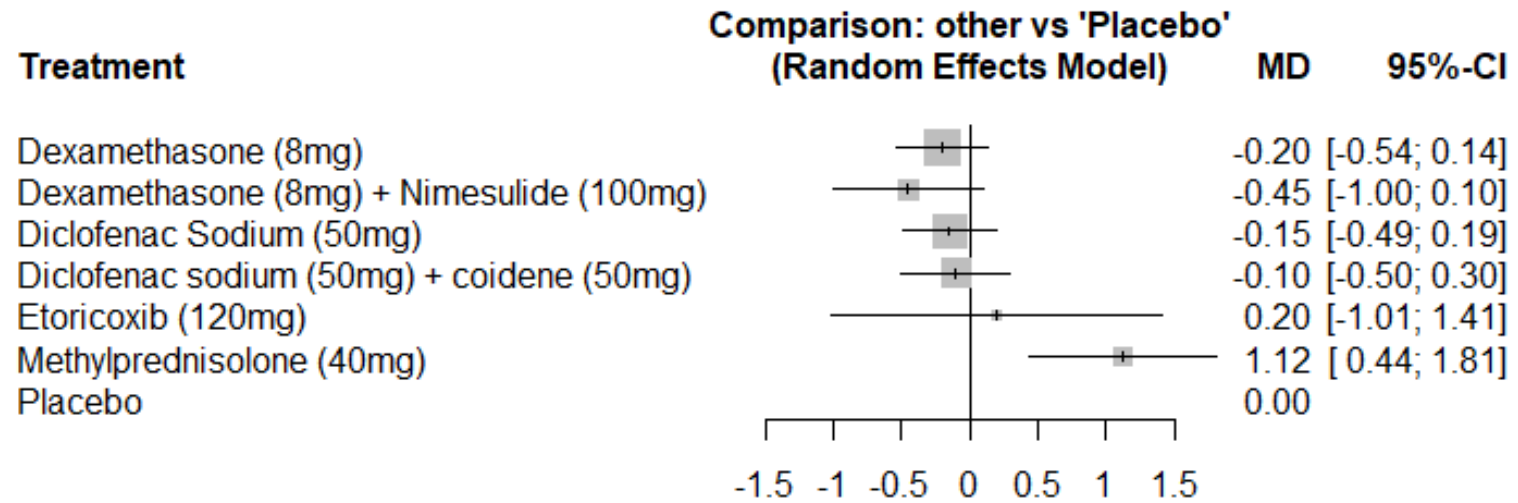


Figura 33. Edema – 7º dia pós-operatório – GRADE

## EDEMA\_7 DAY

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>Dexamethasone (8mg)</b>											
8	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	116	32	-	MD <b>0.2 fewer</b> (0.54 fewer to 0.14 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Dexamethasone (8mg) + Nimesulide (100mg)</b>											
4	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	40	32	-	MD <b>0.45 fewer</b> (1 fewer to 0.1 more)	⊕○○○ VERY LOW
<b>Diclofenac sodium (50mg)</b>											
4	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	20	32	-	MD <b>0.15 fewer</b> (0.49 fewer to 0.19 more)	⊕⊕○○ LOW
<b>Diclofenac sodium (50mg) + codeine (50mg)</b>											

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
4	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	none	15	32	-	MD <b>0.1 fewer</b> (0.5 fewer to 0.3 more)	⊕○○○ VERY LOW
<b>Etoricoxib (120mg)</b>											
3	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	18	32	-	MD <b>0.2 more</b> (1.01 fewer to 1.41 more)	⊕⊕○○ LOW
<b>Methylprednisolone (40mg)</b>											
4	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	not serious	none	41	32	-	MD <b>1.12 more</b> (0.44 more to 1.81 more)	⊕⊕○○ LOW

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

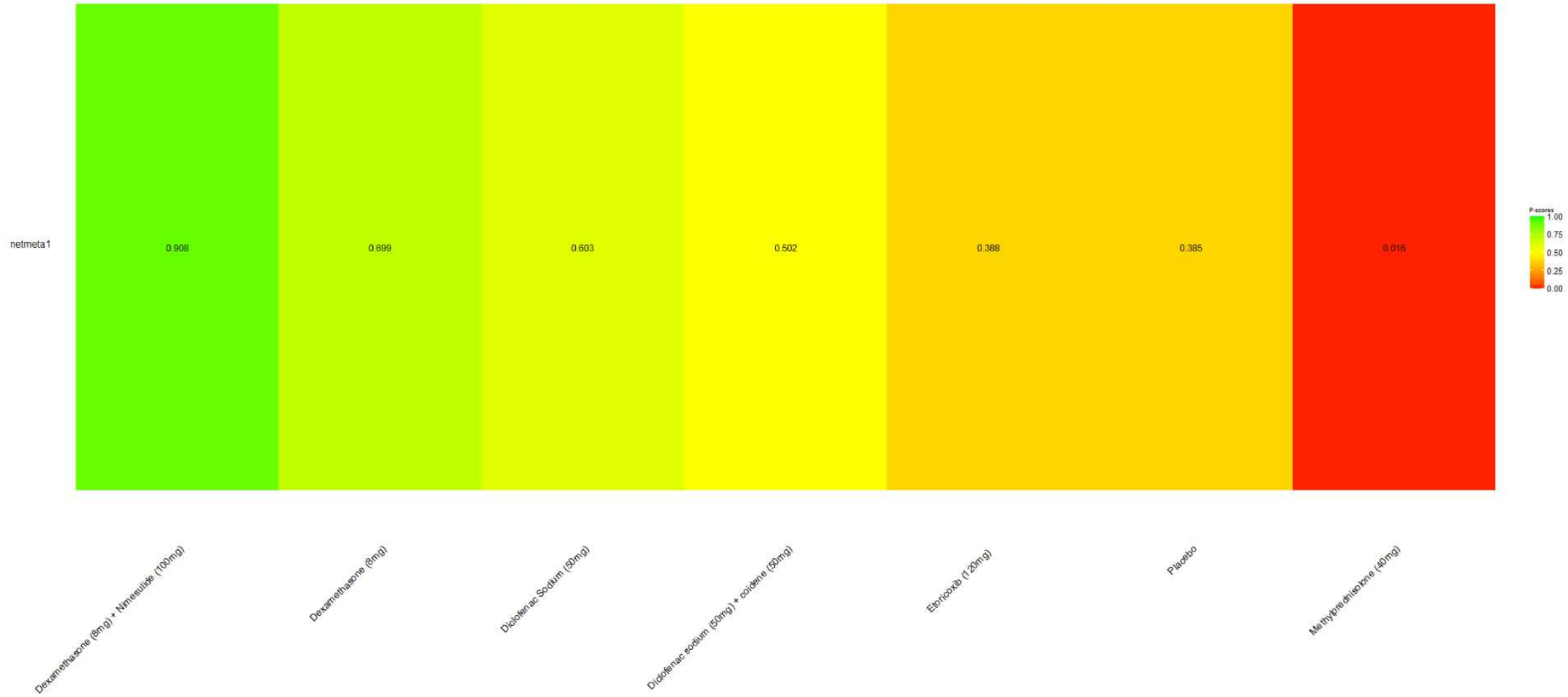
**Explanations**

a. Confidence interval crosses null value or includes values favoring either treatment

b. More than 50% of trials favoring the treatment were judged to have some concerns with randomization process or blinding

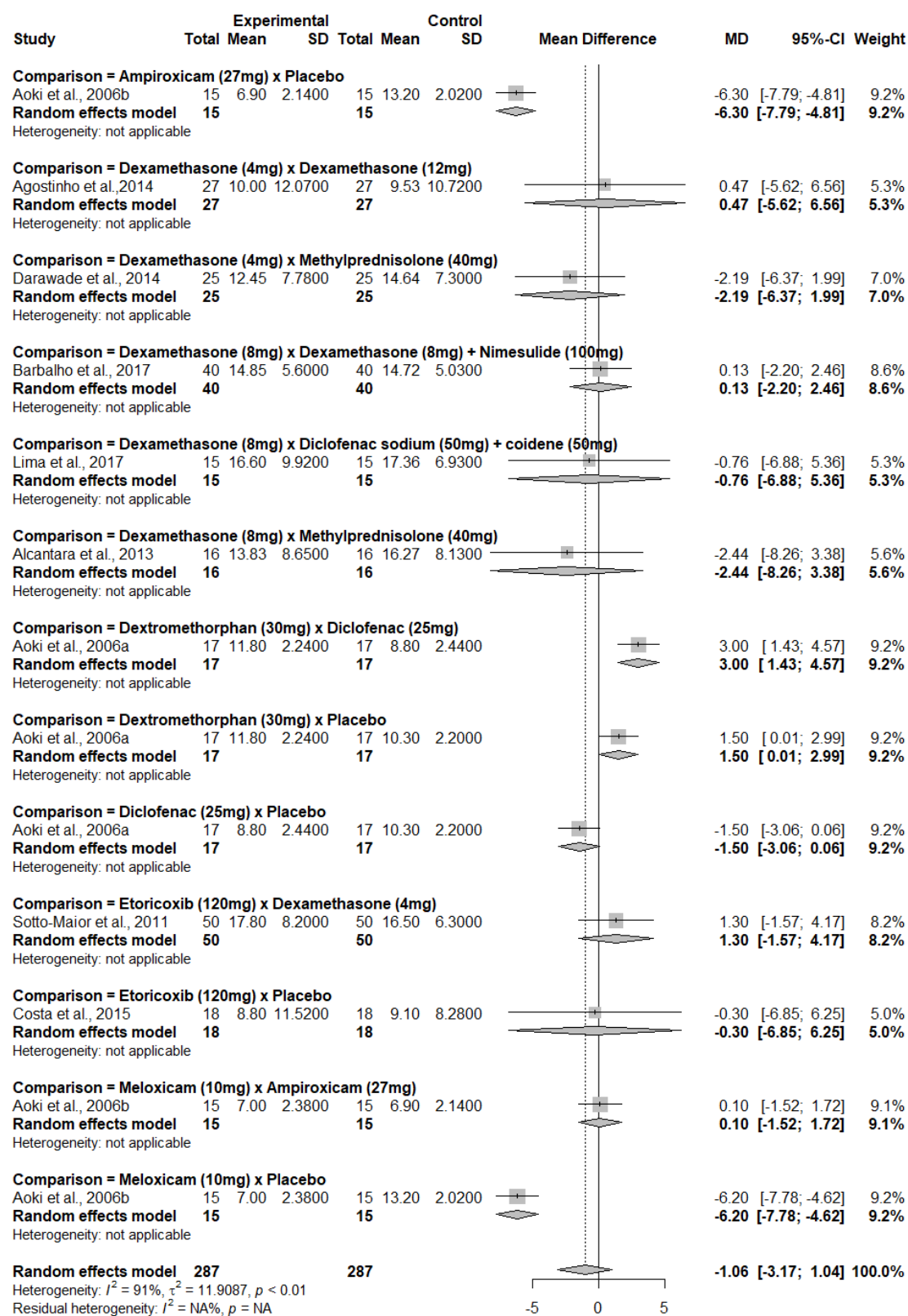
c. Absence of statistical evidence for inconsistency at the direct estimate. Only indirect estimates was evaluated

Figura 34. Sucra para edema no 7º dia pós-operatório





**Figura 35. Meta-análise par-a-par para trismo no 1º dia pós-operatório**



**Figura 36. Rede de intervenções para o trismo no 1º dia pós-operatório**

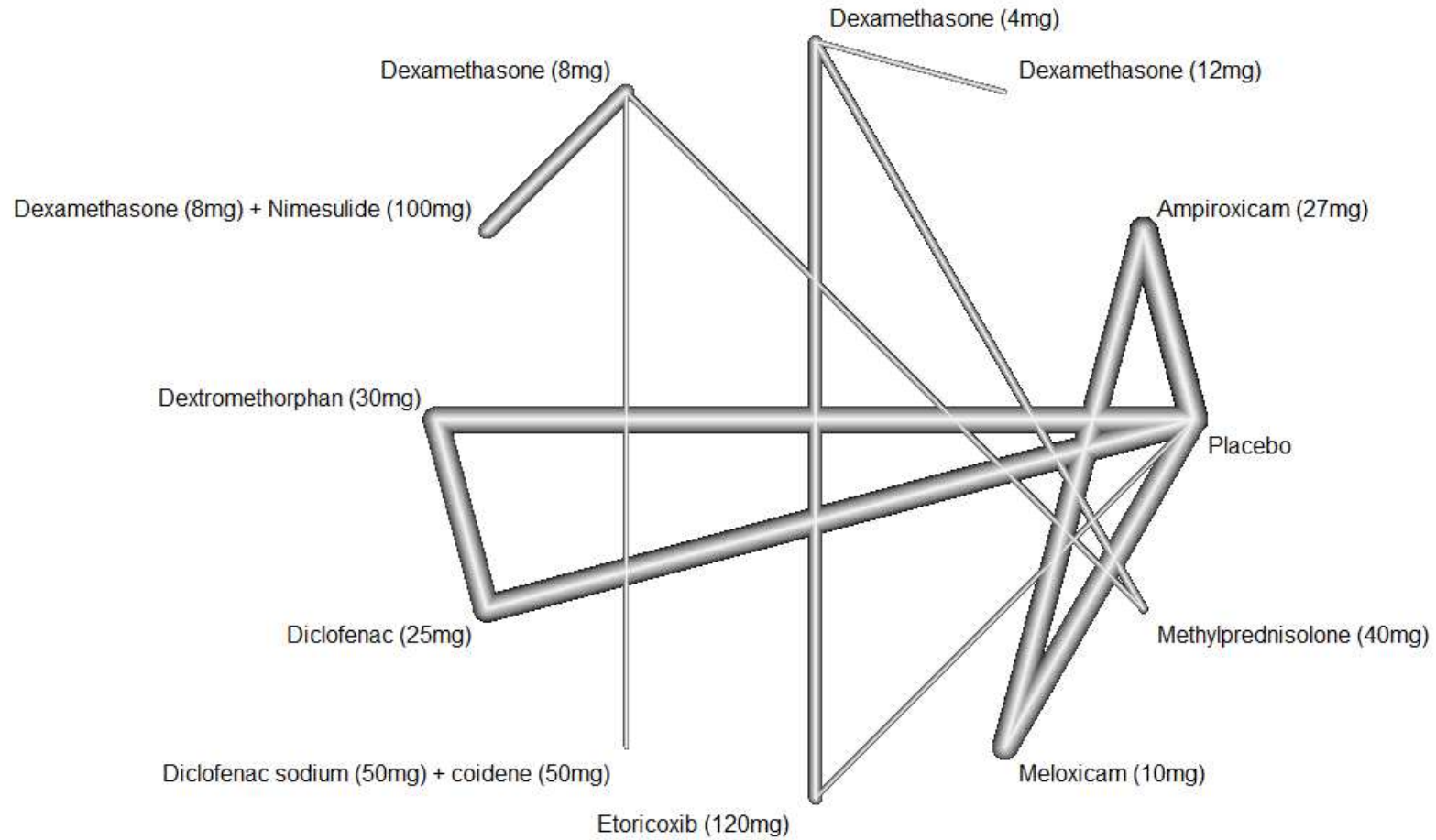


Figura 37. Meta-análise em rede para trismo no 1º dia pós-operatório

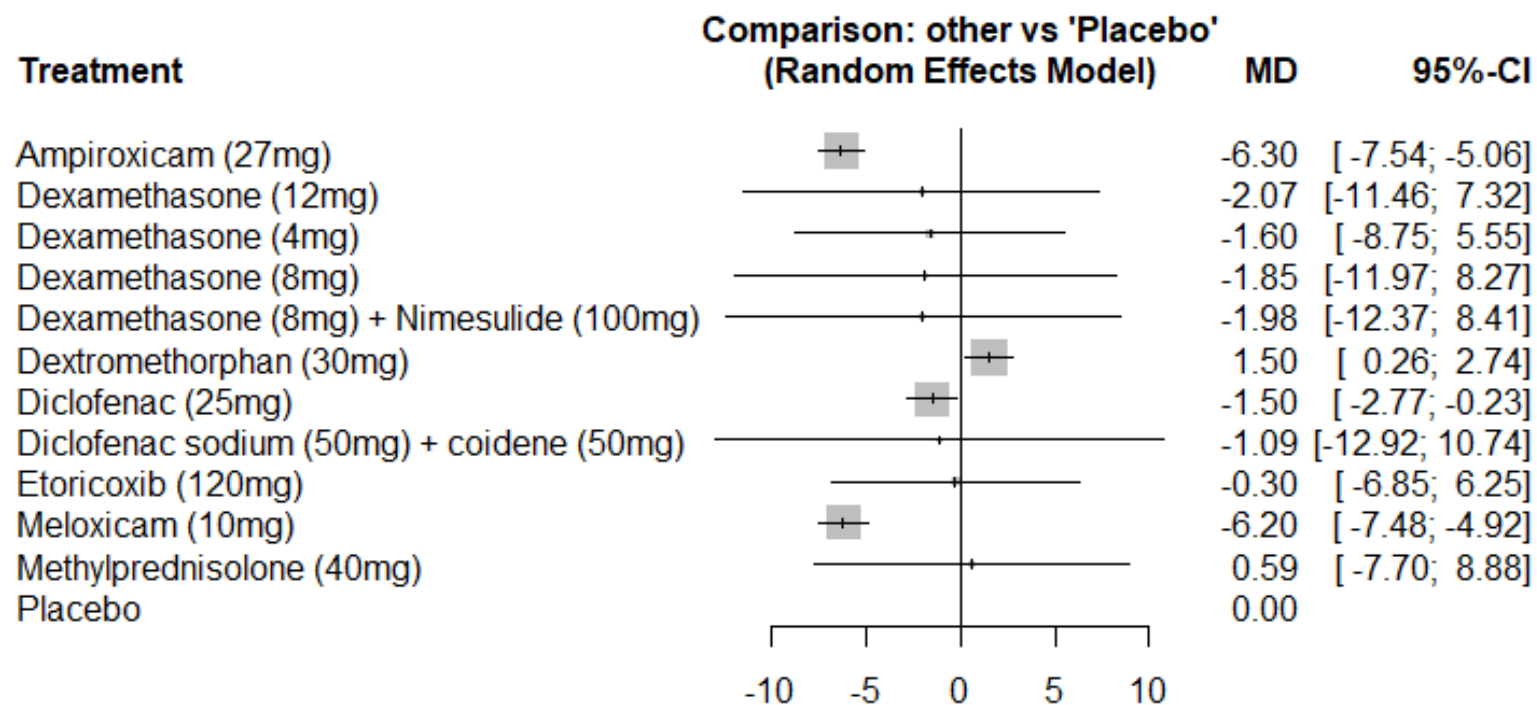


Figura 38. Trismo – 1º dia pós-operatório – GRADE

## TRISMO\_1 DAY

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>Ampiroxicam (27mg)</b>											
6	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	30	82	-	MD <b>6.3 lower</b> (7.54 lower to 5.06 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Dexamethasone (12mg)</b>											
6	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	27	82	-	MD <b>2.07 lower</b> (11.46 lower to 7.32 higher)	⊕○○○ VERY LOW
<b>Dexamethasone (4mg)</b>											
8	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	102	82	-	MD <b>1.6 lower</b> (8.75 lower to 5.55 higher)	⊕○○○ VERY LOW
<b>Dexamethasone (8mg)</b>											

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
8	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	71	82	-	MD <b>1.85 lower</b> (11.97 lower to 8.27 higher)	⊕⊕○○ LOW

**Dexamethasone (8mg) + Nimesulide (100mg)**

6	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	40	82	-	MD <b>1.98 lower</b> (12.37 lower to 8.41 higher)	⊕⊕○○ LOW
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	------------------------------------------------------	-------------

**Dextromethorphan (30mg)**

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	34	82	-	MD <b>1.5 higher</b> (0.26 higher to 2.74 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	----	----	---	------------------------------------------------------	--------------

**Diclofenac (25mg)**

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
6	randomised trials	not serious	serious <sup>d</sup>	not serious	not serious	none	34	82	-	MD <b>1.5 lower</b> (2.77 lower to 0.23 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE

**Diclofenac sodium (50mg) + codeine (50mg)**

6	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	40	82	-	MD <b>1.09 lower</b> (12.92 lower to 10.74 higher)	⊕⊕○○ LOW
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	-------------------------------------------------------	-------------

**Etoricoxib (120mg)**

6	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>c</sup>	none	68	82	-	MD <b>0.3 lower</b> (6.85 lower to 6.25 higher)	⊕⊕○○ LOW
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	----------------------------------------------------	-------------

**Meloxicam (10mg)**

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
6	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	30	82	-	MD <b>6.2 lower</b> (7.48 lower to 4.92 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE

**Methylprednisolone (40mg)**

7	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	41	82	-	MD <b>0.59 higher</b> (7.7 lower to 8.88 higher)	⊕⊕○○ LOW
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----	----	---	-----------------------------------------------------	-------------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

**Explanations**

- More than 50% of trials favoring the treatment were judged to have some concerns with randomization process or blinding
- Absence of statistical evidence for inconsistency at the direct estimate. Only indirect estimates was evaluated
- Confidence interval crosses null value or includes values favoring either treatment
- Absence of statistical evidence for inconsistency when direct and indirect estimates imply different clinical decisions

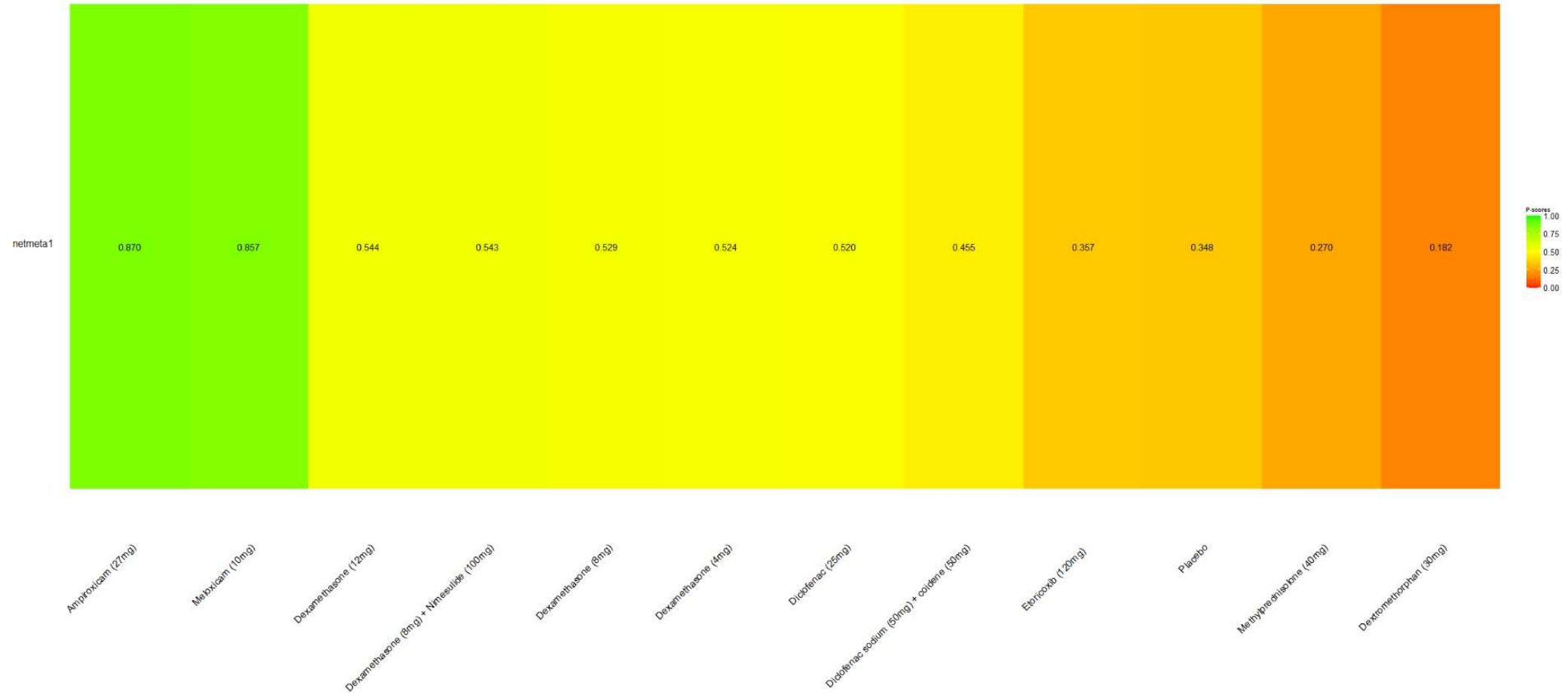
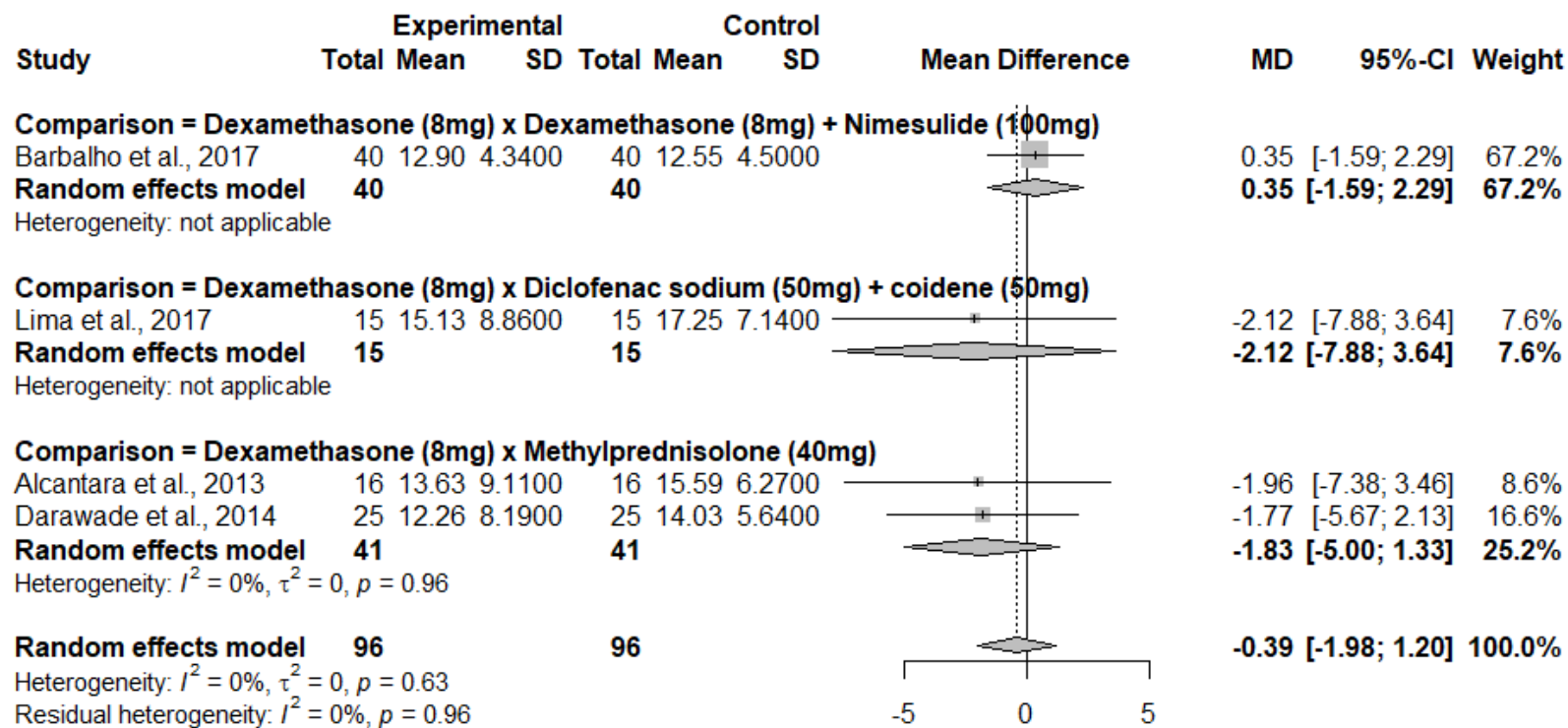
**Figura 39. SUCRA para trismo no 1º dia pós-operatório**



Figura 40. Meta-análise par-a-par para trismo no 3º dia pós-operatório



**Figura 41. Rede de intervenções para o trismo no 3º dia pós-operatório**

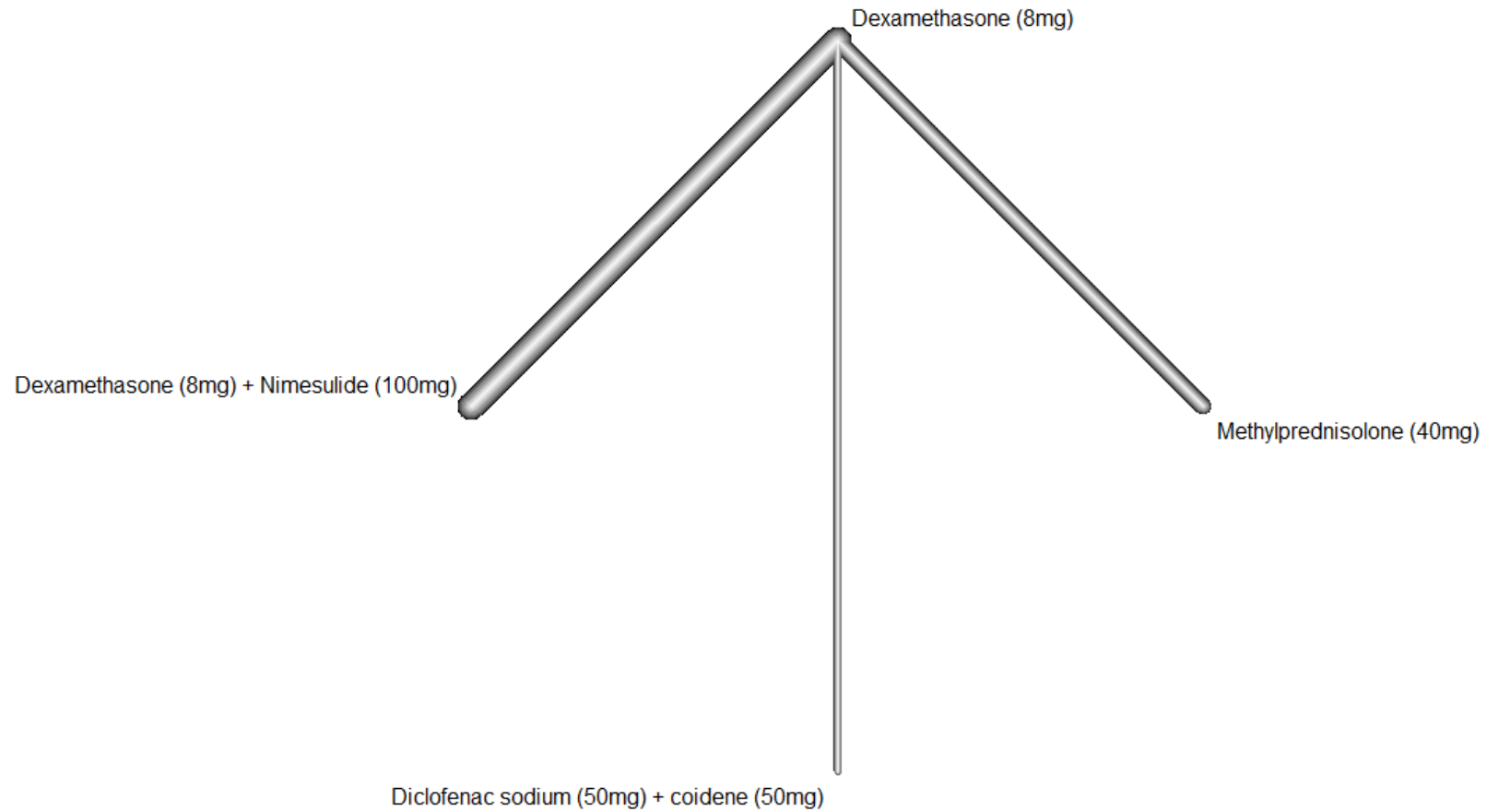


Figura 42. Meta-análise em rede para trismo 3º dia pós-operatório

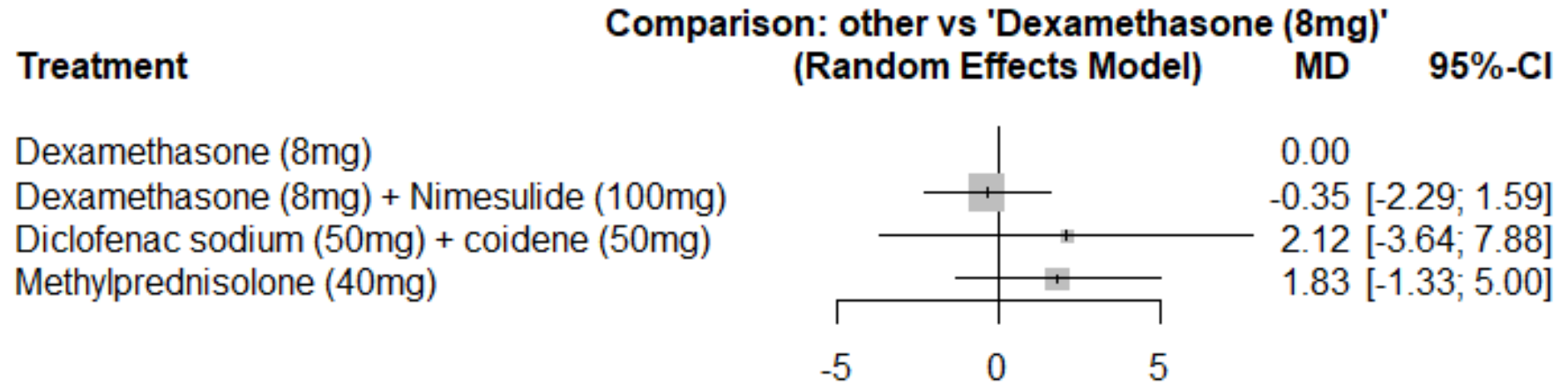


Figura 43. Trismo – 3º dia pós-operatório – GRADE

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-inflammatory	Dexamethasone (8mg)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
<b>Dexamethasone (8mg) + Nimesulide (100mg)</b>											
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	40	96	-	MD <b>0.35 lower</b> (2.29 lower to 1.59 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Diclofenac sodium (50mg) + codeine (50mg)</b>											
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	15	96	-	MD <b>2.12 higher</b> (3.64 lower to 7.88 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE
<b>Methylprednisolone (40mg)</b>											
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	41	96	-	MD <b>1.83 higher</b> (1.33 lower to 5 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

**Explanations**

a. Confidence interval crosses null value or includes values favoring either treatment

Figura 44. Sucra para trismo 3º dia pós-operatório

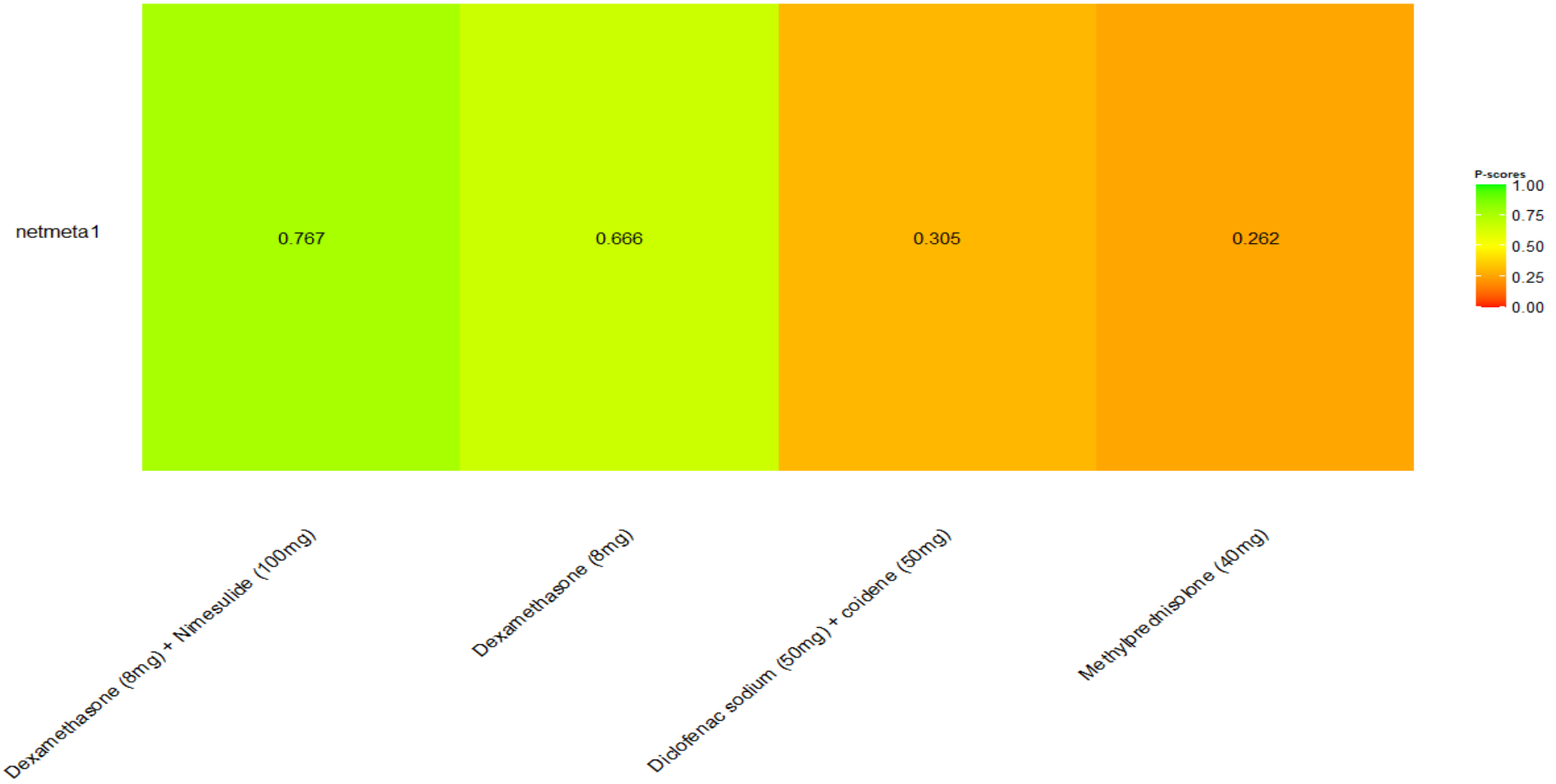


Figura 45. Análise do risco de viés - Consumo médio de analgésicos

				Randomization process	Deviations from intended interval	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall			
1	Acham et al., 2012	Methylprednisolone - verum	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+	Low risk
2	Agostinho et al., 2014	Dexamethasone 4mg	Dexamethasone 12mg	Analgesic intake	1	?	?	+	+	?	-	High risk
3	Akbulut et al., 2014	Etodolac (200mg), naproxen sodium (275mg)	Diclofenac (50mg)	Analgesic intake	1	?	+	+	+	?	!	Some concern
4	Albuquerque et al., 2017	Etoricoxib (120mg); Ibuprofen (400mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+	Low risk
5	Alcântara et al., 2013	Dexamethasone (8mg)	Methylprednisolone (40mg)	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+	Low risk
6	Al-Sukhun et al., 2012	Celecoxib (200mg); Ibuprofen (400mg)	Placebo	Analgesic intake	1	?	?	+	+	?	!	Some concern
7	Aoki et al., 2006a	Dextromethorphan (30mg); Diclofenac (25mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	?	+	+	?	!	Some concern
8	Aoki et al., 2006b	Meloxicam (10mg); Ampiroxicam (27mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	?	?	+	?	!	Some concern
9	Araújo et al., 2012	Nimesulide (100mg)	Tramadol (100mg)	Analgesic intake	1	+	?	+	+	?	-	High risk
10	Asadi et al., 2017	Acetaminophen (600mg) + Ibuprofen (400mg) + caffeine (15mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	!	Some concern
11	Barbalho et al., 2017	Dexamethasone (8mg) + Placebo	Dexamethasone (8mg) + Nimesulide (100mg)	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+	Low risk
12	Bauer et al., 2013	Ibuprofen (600mg) + Placebo; Ibuprofen (600mg) + Dexamethasone (8mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+	Low risk
13	Costa et al., 2015	Etoricoxib (120mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+	Low risk
14	Cristalli et al., 2017	Paracetamol (500mg) + Codeine (30mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+	Low risk
15	Darawade et al., 2014	Methylprednisolone (40 mg)	Dexamethasone (8 mg)	Analgesic intake	1	?	+	+	?	?	!	Some concern
16	Fornai et al., 2006	prednisolone	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+	Low risk
17	Hyrkas et al., 1992	Diclofenac rapid-release (50mg) + diclofenac retarded-release (100mg)	Placebo rapid-release + placebo retarded-r	Analgesic intake	1	?	?	+	+	?	!	Some concern

18 Kaczmarzyk et al., 2010	Ketoprofen (100mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+
19 Kanto et al., 2005	Tramadol (100mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+
20 Lima et al., 2017	Dexamethasone (8mg)	Diclofenac sodium (50mg) + coidene (50mg)	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+
21 Lisboa; Pilatti, 2013	Ibuprofen (600mg) + arginine (555mg); Etoricoxib (90mg); Dexamethaso	Placebo	Analgesic intake	1	?	?	+	?	?	!
22 Maciel et al., 2019	Dexamethasona + ibuprofen with arginine	Dexamethasona + ibuprofen	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+
23 Mojsa et al., 2017	Lornoxicam (16mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+
24 Moore et al., 1989	Benorylate (4g)	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+
25 Morse et al., 2006	Rofecoxib (50mg); ibuprofen (400mg)	Placebo	Analgesic intake	1	?	+	-	+	?	-
26 Orozco-Solis et al., 2016	Diclofenac (100mg)	Meloxicam (15mg)	Analgesic intake	1	?	+	+	+	?	!
27 Pektas et al., 2007	Diflunisal (1000mg)	Lornoxicam (16mg)	Analgesic intake	1	?	-	-	-	?	-
28 De Sousa Santos et al., 2012	Tramadol (50mg) + dexamethasone (4mg)	Tramadol (50mg) + Diclofenacum sodium (	Analgesic intake	1	?	+	+	+	?	!
29 Santos et al., 2021	Acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide or dexamethasone	Placebo	Analgesic intake	1	+	+	+	+	?	+
30 Simone et al., 2013	Diclofenac sodium (50mg); Dexamethasone (8mg)	Placebo	Analgesic intake	1	+	-	-	+	?	-
31 Smith and Brook, 1990	Fenbufen (450mg)	Placebo	Analgesic intake	1	?	-	-	+	?	-
32 Sotto-Maior et al., 2011	Etoricoxib (120mg)	Dexamethasone (4mg)	Analgesic intake	1	?	-	+	+	?	-
33 Xie et al., 2019	Acetaminophen (500mg)	Celecoxib (200mg)	Analgesic intake	1	?	+	+	+	?	!

Figura 46. Análise do risco de viés - Dor

				Randomization process	Deviations from intended interrv	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall		
1	Acham et al., 2012	Methylprednisolone - verum	Placebo	Pain	1	+	+	+	?	+	Low risk
2	Agostinho et al., 2014	Dexamethasone (4mg)	Dexamethasone (12mg)	Pain	1	?	?	-	+	?	Some concerns
3	Akbulut et al., 2014	Etodolac (200mg), naproxen sodium (275mg)	Diclofenac (50mg)	Pain	1	?	+	+	+	?	Some concerns
4	Albuquerque et al., 2017	Etoricoxib (120mg); Ibuprofen (400mg)	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	Some concerns
5	Alcântara et al., 2013	Dexamethasone (8mg)	Methylprednisolone (40mg)	Pain	1	+	+	+	+	?	Some concerns
6	Al-Sukhun et al., 2012	Celecoxib (200mg); Ibuprofen (400mg)	Placebo	Pain	1	?	?	+	-	?	Some concerns
7	Aoki et al., 2006a	Dextromethorphan (30mg); Diclofenac (25mg)	Placebo	Pain	1	+	?	+	+	?	Some concerns
8	Aoki et al., 2006b	Meloxicam (10mg); Ampiroxicam (27mg)	Placebo	Pain	1	+	?	?	+	?	Some concerns
9	Araújo et al., 2012	Nimesulide (100mg)	Tramadol (100mg)	Pain	1	+	?	+	-	?	Some concerns
10	Asadi et al., 2017	Acetaminophen (600mg) + Ibuprofen (400mg) + caffeine (15mg)	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	Some concerns
11	Barbalho et al., 2017	Dexamethasone (8mg) + Placebo	Dexamethasone (8mg) + Nimesulide (100mg)	Pain	1	+	+	+	+	?	Some concerns
12	Bauer et al., 2013	Ibuprofen (600mg) + Placebo; Ibuprofen (600mg) + Dexamethasone (8mg)	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	Some concerns
13	Costa et al., 2015	Etoricoxib (120mg)	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	Some concerns
14	Cristalli et al., 2017	Paracetamol (500mg) + Codeine (30mg)	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	Some concerns
15	Darawade et al., 2014	Methylprednisolone (40 mg)	Dexamethasone (8 mg)	Pain	1	?	+	+	?	?	Some concerns
16	Fornai et al., 2006	Prednisolone	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	Some concerns



17 Hyrkas et al., 1992	Diclofenac rapid-release (50mg) + diclofenac retarded-release (100mg)	Placebo rapid-release + placebo retarded-release	Pain	1	?	?	+	?	?	!
18 Kaczmarzyk et al., 2010	Ketoprofen (100mg)	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	+
19 Kang et al., 2010	Prednisolone (10mg)	Prednisolone (20mg)	Pain	1	?	-	-	-	?	-
20 Kanto et al., 2005	Tramadol (100mg)	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	+
21 Laureano Filho et al., 2008	Dexamethasone (4mg)	Dexamethasone (8mg)	Pain	1	?	+	+	?	?	!
22 Lima et al., 2017	Dexamethasone (8mg)	Diclofenac sodium (50mg) + coidene (50mg)	Pain	1	+	+	+	+	?	+
23 Lisboa; Pilatti, 2013	Ibuprofen (600mg) + arginine (555mg); Etoricoxib (90mg); Dexamethasone (4mg)	Placebo	Pain	1	?	?	+	?	?	!
24 Maciel et al., 2019	Dexamethasone + ibuprofen with arginine	Dexamethasone + ibuprofen	Pain	1	+	+	+	+	?	+
25 Mojsa et al., 2017	Lornoxicam (16mg)	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	+
26 Moore et al., 1986	Acetaminophen (1000mg)	Placebo	Pain	1	+	+	+	-	?	-
27 Moore et al., 1989	Benorylate (4g)	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	+
28 Morse et al., 2006	Rofecoxib (50mg); Ibuprofen (400mg)	Placebo	Pain	1	?	+	-	+	?	-
29 Orozco-Solis et al., 2016	Diclofenac (100mg)	Meloxicam (15mg)	Pain	1	?	+	+	+	?	!
30 Pektas et al., 2007	Diflunisal (1000mg)	Lornoxicam (16mg)	Pain	1	?	-	-	-	?	-
31 De Sousa Santos et al., 2012	Tramadol (50mg) + dexamethasone (4mg)	Tramadol (50mg) + Diclofenacum sodium (50mg)	Pain	1	?	+	+	+	?	!
32 Santos et al., 2021	Acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide or dexamethasone	Placebo	Pain	1	+	+	+	+	?	+
33 Simone et al., 2013	Diclofenac sodium (50mg); Dexamethasone (8mg)	Placebo	Pain	1	+	-	-	+	?	-
34 Smith and Brook, 1990	Fenbufen (450mg)	Placebo	Pain	1	?	-	-	-	?	-
35 Sotto-Maior et al., 2011	Etoricoxib (120mg)	Dexamethasone (4mg)	Pain	1	?	-	+	?	?	-
36 Xie et al., 2019	Acetaminophen (500mg)	Celecoxib (200mg)	Pain	1	?	+	+	+	?	!

Figura 47. Análise do risco de viés - Edema

					Randomization process	Deviations from intended interv	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall		
1 Acham et al., 2012	Methylprednisolone - verum (40,60,80mg)	Placebo	Edema 1	+	+	+	+	+	?	+	+	Low risk
2 Agostinho et al., 2014	Dexamethasone (4mg)	Dexamethasone (12mg)	Edema 1	?	?	-	+	?	?	-	?	Some conc
3 Akbulut et al., 2014	Etodolac (200mg), naproxen sodium (275mg)	Diclofenac potassium (50mg)	Edema 1	?	+	+	+	+	?	+	+	High risk
4 Albuquerque et al., 2017	Etoricoxib (120mg); ibuprofen (400mg)	Placebo	Edema 1	+	+	+	+	+	?	+	+	
5 Alcântara et al., 2013	Dexamethasone (8mg)	Methylprednisolone (40mg)	Edema 1	+	+	+	+	+	?	+	+	
6 Barbalho et al., 2017	Dexamethasone (8mg) + Placebo	Dexamethasone (8mg) + Nimesulide (100mg)	Edema 1	+	+	+	+	+	?	+	+	
7 Costa et al., 2015	Etoricoxib (120mg)	Placebo	Edema 1	+	-	+	+	+	?	-	-	
8 Darawade et al., 2014	Methylprednisolone (40 mg)	Dexamethasone (8 mg)	Edema 1	?	+	+	+	?	?	!	!	
9 Kang et al., 2010	Prednisolone (10mg)	Prednisolone (20mg)	Edema 1	?	-	-	-	-	?	-	-	
10 Laureano et al., 2008	Dexamethasone (4mg)	Dexamethasone (8mg)	Edema 1	?	+	+	+	?	?	!	!	
11 Lima et al., 2017	Dexamethasone (8mg)	Diclofenac sodium (50mg) + coidene (50mg)	Edema 1	+	+	+	+	+	?	+	+	
12 Orozco-Solís et al., 2016	Diclofenac (100mg)	Meloxicam (15mg)	Edema 1	?	+	+	+	+	?	!	!	
13 De Sousa Santos et al., 2012	Tramadol (50mg) + dexamethasone (4mg)	Tramadol (50mg) + Diclofenacum sodium	Edema 1	?	+	+	+	+	?	!	!	
14 Santos et al., 2021	Acetaminophen, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide or de	Placebo	Edema 1	+	+	+	-	+	?	+	+	
15 Simone et al., 2013	Diclofenac sodium (50mg); Dexamethasone (8mg)	Placebo	Edema 1	+	-	-	+	+	?	-	-	
16 Sotto-Maior et al., 2011	Etoricoxib (120mg)	Dexamethasone (4mg)	Edema 1	?	-	+	+	?	?	-	-	

Figura 48. Análise do risco de viés - Trismo

Study ID	Experimental	Comparator	Trismus	Randomization process	Deviations from intended interv	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall	
1 Acham et al., 2012	Methylprednisolone - verum (40,60,80mg)	Placebo	Trismus	+	+	+	+	?	+	+
2 Agostinho et al., 2014	Dexamethasone (4mg)	Dexamethasone (12mg)	Trismus	?	?	-	?	?	-	-
3 Akbulut et al., 2014	Etodolac (200mg), naproxen sodium (275mg)	Diclofenac potassium (50mg)	Trismus	+	+	+	?	?	!	!
4 Albuquerque et al., 2017	Etoricoxib (120mg); Ibuprofen (400mg)	Placebo	Trismus	+	+	+	+	?	+	+
5 Alcântara et al., 2013	Dexamethasone (8mg)	Methylprednisolone (40mg)	Trismus	+	+	+	+	?	+	+
6 Aoki et al., 2006a	Dextromethorphan (30mg); Diclofenac (25mg)	Placebo	Trismus	?	+	+	+	?	!	!
7 Aoki et al., 2006b	Meloxicam (10mg); Ampiroxicam (27mg)	Placebo	Trismus	+	-	?	+	?	-	-
8 Barbalho et al., 2017	Dexamethasone (8mg) + Placebo	Dexamethasone (8mg) + Nimesulide (10mg)	Trismus	+	+	+	+	?	+	+
9 Costa et al., 2015	Etoricoxib (120mg)	Placebo	Trismus	+	-	+	+	?	-	-
10 Darawade et al., 2014	Methylprednisolone (40 mg)	Dexamethasone (8 mg)	Trismus	?	+	+	?	?	!	!
11 Hyrkas et al., 1992	Diclofenac rapid-release (50mg) + diclofenac retarded-release (100mg)	Placebo rapid-release + placebo retarded-release	Trismus	?	?	+	+	?	!	!
12 Kang et al., 2010	Prednisolone (10mg)	Prednisolone (20mg)	Trismus	?	-	-	-	?	-	-
13 Laureano et al., 2008	Dexamethasone (4mg)	Dexamethasone (8mg)	Trismus	?	+	+	-	?	-	-
14 Lima et al., 2017	Dexamethasone (8mg)	Diclofenac sodium (50mg) + coidene (50mg)	Trismus	+	+	+	+	?	+	+
15 Orozco-Solis et al., 2016	Diclofenac (100mg)	Meloxicam (15mg)	Trismus	?	+	+	+	?	!	!
16 Raldi et al., 2019	Dexamethasone (8mg); Cyclobenzaprine (10mg)	Placebo	Trismus	?	+	+	+	?	!	!
17 De Sousa Santos et al., 2012	Tramadol (50mg) + dexamethasone (4mg)	Tramadol (50mg) + Diclofenacum sodium (50mg)	Trismus	?	+	+	+	?	!	!
18 Smith and Brook, 1990	Fenbufen (450mg)	Placebo	Trismus	?	-	-	?	?	-	-
19 Sotto-Maior et al., 2011	Etoricoxib (120mg)	Dexamethasone (4mg)	Trismus	?	-	+	?	?	-	-



## TABELAS

**Tabela 1. Motivo para exclusão dos estudos após a leitura na íntegra**

<b>ESTUDO, ANO</b>	<b>MOTIVO PARA EXCLUSÃO</b>
1. Actrn, 2018	Registro
2. Adame et al., 1979	Sem resumo
3. Alves de Souza et al., 1988	Administração parenteral
4. Antila et al., 1992	Não comparou medicações
5. Antunes et al., 2011	O grupo controle não recebeu placebo ou outro medicamento
6. Ashley et al., 2002	Carta ao editor
7. Aslam et al., 2012	O grupo controle não recebeu placebo ou outro medicamento
8. Awang et al., 1990	O grupo controle não recebeu placebo ou outro medicamento
9. Azkan et al., 2010	Via intravenosa de administração
10. Balani et al., 2008	Medicação pós-operatória
11. Bamgbose et al., 2006	Medicação no pré e pós-operatório
12. Barrenechea et al., 1981	Sem resumo
13. Bastos et al., 1999	Língua portuguesa
14. Bauer et al., 2010	Corresponde a Bauer et al., 2013
15. Baxendale et al., 1993	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
16. Becker et al., 1990	Língua alemã

17. Bergamini et al., 1988	Sem resumo
18. Berthold et al., 1993	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
19. Best et al., 2017	Medicação pós-operatória
20. Borea et al., 1996	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
21. Brecher et al., 2019	Resumo
22. Breytenbach et al., 1976	Sem resumo
23. Bridgman et al., 1996	Medicação no pré e pós-operatório
24. Brignardello-Petersen et al., 2017	Carta ao editor
25. Burguet et al., 1989	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
26. Bystedt et al., 1976	Medicação pós-operatória
27. Bystedt et al., 1985	Não encontrado
28. Calvo et al., 2006	Medicação pós-operatória
29. Carriches et al., 2006	Medicação pós-operatória
30. Carstens et al., 1987	Sem resumo
31. Chamnanvej et al., 1982	Sem resumo
32. Chapman et al., 1989	Carta ao editor
33. Cheung et al., 1992	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
34. Chictr et al., 2019	Registro
35. Chictr et al., 2019	Corresponde ao estudo: Xie, 2019

36. Chiu et al., 2005	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
37. Chopra et al., 2009	Medicação pós-operatória
38. Christensen et al., 2014	Inclusão de pacientes sintomáticos
39. Chumpitaz Cerrate et al., 2019	Via de administração intramuscular
40. Chumduri et al., 2013	Carta de pesquisa
41. Cigerim et al., 2018	Medicação no pré e pós-operatório
42. Clark et al., 1989	Medicação pós-operatória
43. Comfort et al., 2002	Medicação pós-operatória
44. Cooper et al., 1988	Sem resumo
45. Coura et al., 2000	Língua portuguesa
46. Davidson-Lamb et al., 1985	Sem resumo
47. Desjardins et al., 2007	Medicação no pré e pós-operatório
48. Desjardins et al., 2002	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
49. Dionne et al., 1978	Anestesia intravenosa
50. Dionne et al., 2003	Via intravenosa de administração
51. Dupuis et al., 1988	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
52. Edmondson et al., 1983	Medicação pós-operatória
53. Eroglu et al., 2014	Medicação no pré e pós-operatório
54. Esparza-Villalpando et al., 2016	Medicação no pré e pós-operatório
55. Esteller-Martínez et al., 2004	Medicação pós-operatória

56. Euctr, 2008	Registro
57. Euctr, 2007	Registro
58. Euctr, 2007	Registro
59. Euctr, 2006	Registro
60. Euctr, 2006	Corresponde ao estudo: Ostenfeld et al., 2011
61. Euctr, 2009	Corresponde ao estudo: Li et al., 2012
62. Euctr, 2013	Corresponde ao estudo: Cristalli et al., 2017
63. Euctr, 2014	Registro
64. Farnaes et al., 1967	Sem resumo
65. Fenton et al., 2012	Revisão da literatura
66. Frame et al., 1989	Medicação pós-operatória
67. Garibaldi et al., 2002	Medicação pós-operatória
68. Gordon et al., 2009	Inclusão de pacientes sintomáticos
69. Gray et al., 1978	Sem resumo
70. Griffts et al., 1985	Sem resumo
71. Guan et al., 2013	Sem resumo
72. Gupta et al., 2013	Resumo de Conferência
73. Habib et al., 1990	Medicação pós-operatória
74. Hanks et al., 1981	Medicação pós-operatória
75. Heimdahl et al., 1979	Medicação pós-operatória
76. Hellem et al., 1979	Medicação pós-operatória

77. Hernandez-Marquez et al., 1996	Medicação pós-operatória
78. Huffman et al., 1977	Sem resumo
79. Hunter et al., 1978	Medicação no pré e pós-operatório
80. Husted et al., 1962	Medicação no pré e pós-operatório
81. Hutchison et al., 1990	A medicação foi administrada 2,5 h antes do tempo estimado da cirurgia
82. Hyrkas et al., 1994	Diferentes vias de administração (oral, intramuscular e intravenosa)
83. Irct201201078639n, 2014	Corresponde ao estudo: Asadi et al., 2017
84. Irct20190615043899N, 2019	Registro
85. Irvine et al., 1982	Medicação pós-operatória
86. Ishibanshi et al., 1991	Língua Japonesa
87. Jain et al., 2011	Medicação pós-operatória
88. R. B. R. jknqq, 2015	Registro
89. Joshi et al., 2004	Medicação no pré e pós-operatório
90. Jprn, 2015	Registro
91. Kalliomaki et al., 2013	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
92. Keller et al., 1987	Sem resumo
93. Koçer et al., 2014	Diferentes vias de administração (oral, intramuscular e intravenosa) – grupo controle sem medicação ou placebo
94. Kumara et al., 2002	Não encontrado
95. Kumaravelu et al., 2010	Medicação pós-operatória



96. Kurita et al., 1985	Sem resumo
97. Kurita et al., 1991	Língua Japonesa
98. Lecointre et al., 1991	Sem resumo
99. Li et al., 2014	Carta ao editor
100. Lin et al., 1996	Não encontrado
101. Loh et al., 2011	Carta ao editor
102. López Carriches et al., 2005	Medicação pós-operatória
103. López Carriches et al., 2006	Medicação pós-operatória
104. Lownie et al., 1992	Não encontrado
105. Manrique-Guzmán et al., 2013	Via de administração intramuscular
106. Masui et al., 1985	Sem resumo
107. Mayer et al., 1967	Sem resumo
108. Mayer et al., 1980	Língua alemã
109. McQuay et al., 1987	Medicação pós-operatória
110. McQuay et al., 1996	Medicação pós-operatória
111. Medeiros-Albuquerque et al., 2020	Estudo já incluído, duplicata
112. Mehnert et al., 1979	Língua alemã
113. Merten et al., 1991	Língua alemã
114. Michael Hill et al., 2006	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
115. Michi et al., 1997	Língua japonesa

116.Michi et al., 1997	Língua japonesa
117.Mischra et al 2013	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
118.Missika et al., 1990	Sem resumo
119.Modanloo et al., 2018	Medicação antiepilépticas
120.Moore et al., 1998	Medicação pós-operatória
121.Moore et al., 2005	Meta-análise de ensaios publicados
122.Mugnier et al., 1984	Não especifica o momento da administração do medicamento
123.Murayama et al., 2009	Língua japonesa
124.Nabeel et al., 2014	Medicação pós-operatória
125.Naqash et al., 2019	Medicação no pré e pós-operatório
126.Nct, 2004	Via intravenosa de administração
127.Nct, 2008	Registro
128.Nct, 2008	Registro
129.Nct, 2008	Registro
130.Nct, 2010	Registro
131.Nct, 2013	Registro
132.Nct, 2014	Registro
133.Nct, 2015	Registro
134.Nct, 2016	Registro
135.Nct, 2017	Registro

136.Nct, 2018	Registro
137.Nct, 2019	Registro
138.Neychev et al., 2017	Medicação no pré e pós-operatório
139.Nícoli et al., 2017	Medicação pós-operatória
140.Nishida et al., 1986	Língua japonesa
141.Nobre et al., 1992	Sem resumo
142.Noronha et al., 2009	Medicação no pré e pós-operatório
143.Nørholt et al., 2011	Medicação pós-operatória
144.Oikarinen et al.,1978	Sem resumo
145.Olvera-Delgado et al., 1997	Língua espanhola
146.Ozyuvaci et al., 1995	Língua turca
147.Pajarola et al., 2003	Língua alemã
148.Pereira Filho et al., 2000	Medicação no pré e pós-operatório
149.Peri et al., 1971	Língua francesa
150.Piironen et al., 1985	Sem resumo
151.Planas et al., 1996	Resumo de Conferência
152.Pozos et al., 2007	Comparou outras vias de administração
153.Pozos-Guillen et al., 2007	Via de administração intramuscular
154.Prashar et al., 2006	Medicação pós-operatória
155.Ragot et al., 1991	Sem resumo
156.Reijntjes et al., 1987	Medicação pós-operatória

157. Rbr-8rfwnq	Corresponde ao estudo: Oliveira et al., 2016 - Medicação pós-operatória
158. Richmond et al., 1988	Não compara dois analgésicos ou antiinflamatórios
159. Rodrigo et al., 1993	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
160. Rowe et al., 1985	Medicação pós-operatória e exodontia do terceiro molar superior e inferior
161. R.B.R. rw, 2019	Registro
162. Salata et al., 1992	Língua portuguesa
163. Sammartino et al.,	Língua italiana
164. Sandhu et al., 1996	Não encontrado
165. Sbirikova et al., 2019	Medicação no pré e pós-operatório
166. Schmelzeisen et al., 1990	Não encontrado
167. Schmelzeisen et al., 1988	Língua alemã
168. Scott et al., 1986	Medicação pós-operatória
169. Selcuk et al., 1998	Não encontrado
170. Selimovic et al., 2010	Medicação no pré e pós-operatório
171. Selimovic et al., 2010 impact	Medicação no pré e pós-operatório
172. Selimovic et al., 2017	Medicação no pré e pós-operatório
173. Sener et al., 2005	Medicação no pré e pós-operatório
174. Seymour et al., 1983	Sem resumo
175. Seymour et al., 1996	Medicação pós-operatória

176. Seymour et al., 2001	Carta ao editor
177. Shah et al., 2017	Medicação pós-operatória
178. Shirota et al., 2001	Língua japonesa
179. Simone et al., 2010	Língua portuguesa
180. Sindet-Pedersen et al., 1986	Medicação no pré e pós-operatório
181. Sisk et al., 1985	Medicação pós-operatória e exodontia do terceiro molar superior e inferior
182. Sisouthone et al., 2010	Apresentação de congresso
183. Sveen e 1975	Medicação pós-operatória
184. Swift et al., 1993	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
185. Szmyd et al., 1965	Sem resumo
186. Tai et al., 1992	Medicação no pré e pós-operatório
187. Tarel et al., 1969	Língua francesa
188. Tarel et al., 1969	Língua francesa
189. Thomson et al., 2004	Medicação no pré e pós-operatório
190. Tong et al., 2012	Medicação no pré e trans-operatório
191. Troullos et al., 1990	Via intravenosa de administração
192. Tuffin et al., 1989	Carta ao editor
193. Uchiyama et al., 1993	Língua japonesa
194. Vaghela et al., 2020	Medicação pós-operatória
195. Van der Zwan et al., 1982	Medicação pós-operatória

196. Van der Zwan et al., 1982	Medicação pós-operatória
197. Van der Zwan et al., 1982	Sem resumo
198. Vasconcellos et al., 2006	Língua portuguesa
199. Vattaraphudej et al., 1986	Sem resumo
200. Vicentini et al., 2013	Medicação pós-operatória
201. Viswanath et al., 2015	Resumo
202. Wakeling et al., 1996	Via retal de administração
203. Walton et al., 1990	Medicação pós-operatória
204. Watanabe et al., 1968	Língua japonesa
205. Weaver et al., 1986	Resumo de Conferência
206. Yong et al., 2010	Anestesia geral
207. Yoshida et al., 1984	Língua japonesa
208. Zacharias et al., 2007	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
209. Zacharias et al., 1996	Exodontia do terceiro molar superior e inferior
210. Zamiri et al., 2009	O medicamento foi administrado 8 horas e uma hora antes da extração do dente.
211. Zupelari-goncalves et al., 2017	Medicação pós-operatória

**Tabela 2. Características dos pacientes e estudos**

<b>Autor, ano</b>	<b>País</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Amostragem (n° de pacientes/ n° de dentes)</b>	<b>Crítérios de elegibilidade</b>	<b>Sexo Masculino/ Feminino</b>	<b>Média de idade em anos (variação)</b>	<b>Número de terceiros molares extraídos por cirurgia</b>	<b>Classificação de Pell e Gregory</b>	<b>Classificação de Winter</b>
Acham <i>et al.</i> , 2012	Áustria	ECR boca-dividida	16/32	Pacientes com idade <30 anos; A, B e de dificuldade cirúrgica moderada; sem contraindicações para o uso do medicamento em estudo; sem distúrbios estomatognáticos significativos; sem trauma facial agudo; sem histórico médico significativo; e amamentação; e sem contraindicações para cirurgia oral; C	6/10	23.9 ± 3.3	1	Todas as classificações	Todas as classificações
Agostinho <i>et al.</i> , 2014	Brasil	ECR boca-dividida	27/54	A;B; cirurgias com duração > 1 hora e / ou que apresentassem qualquer tipo de complicação durante e após a operação, foram excluídos os pacientes que usaram analgésico pós-operatório diferente de paracetamol.	10/17	21.7 ± 6.37 (15-41)	1	Todas as classificações	Todas as classificações
Akbulut <i>et al.</i> , 2014	Finlândia	ECR paralelo	42/42	A; C; nenhuma administração de qualquer droga dentro de 1 mês antes da cirurgia. Tempos de operação superiores a 30 minutos foram excluídos.	14/28	20.8± 4.1 (18-25)	1	Classes I ou II	Vertical ou mesioangular
Al-Sukhun <i>et al.</i> , 2012	Finlândia	ECR paralelo	146/146	A; C	72/74	27.9 ±5.7 (18-72)	1	NR	NR
Alcântara <i>et al.</i> , 2013	Brasil	ECR boca-dividida	16/32	Pacientes saudáveis com indicação ortodôntica para extração bilateral de terceiros molares inferiores retidos e B; C	3/13	20.3 ±1.25 (18-25)	1	Classe II posição B	NR

Albuquerque <i>et al.</i> , 2017	Brasil	ECR boca-dividida	36/72	A; com idade entre 18-35 anos; C; ; pacientes com bandas ortodônticas nos segundos molares inferiores, uso de AINEs nos últimos 21 dias, Pacientes que não seguiram as recomendações prescritas, que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos superiores a 2 h, que apresentavam intolerância ao regime farmacológico.	16/20	(18-35)	1	Todas as classificações	Todas as classificações
Aoki <i>et al.</i> , 2006a	Japão	ECR paralelo	103/103	A; submetidos à cirurgia de extração unilateral do terceiro molar inferior; nenhum uso de qualquer agente analgésico ou tranquilizante dentro de uma semana antes da cirurgia; sem alergia a AINEs ou Dextrometorfano.	Dextrometor fano: 35 (17/18); Diclofenaco: 34 (11/23); Placebo: 34 (11/23)	Dextrometorf ano: 27.9 ± 1.3; Diclofenaco: 28.7 ± 1.1; Placebo: 27.8 ± 1.5	1	NR	NR
Aoki <i>et al.</i> , 2006b	Japão	ECR paralelo	91/91	A; submetidos à extração unilateral do terceiro molar inferior; nenhum uso de qualquer agente analgésico ou tranquilizante dentro de uma semana antes da cirurgia.	Meloxicam: 31 (12/19) Ampiroxica m: 30 (10/20) Placebo: 30 (12/18)	Meloxicam:2 6.0 ± 1.1; Ampiroxicam : 24.0 ± 1.0; Placebo: 25.0 ± 1.1	1	NR	NR
Araújo <i>et al.</i> , 2012	Brasil	ECR boca-dividida	47/94	A; envelhecimento 15-45 anos; tempo de cirurgia menor que 30 min, sem complicações; nenhuma falha em retornar para o segundo procedimento cirúrgico.	32/62	(15-45)	1	Todas as classificações	Todas as classificações
Asadi <i>et al.</i> , 2017	Irã	ECR paralelo	108/108	Pacientes com idade entre 18-65 anos; nenhum consumo de analgésico antes da cirurgia, A	41/67	Intervenção: 25 ± 3.5 Controle: 24 ± 4.6	1	NR	NR



Barbalho <i>et al.</i> , 2017	Brasil	ECR boca- dividida	40/80	A; com idade entre 18 e 40 anos; não se recusar a participar após a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; não é alérgico a nenhum dos medicamentos do estudo; C, C compareceu à segunda cirurgia; não intolerante ao regime medicamentoso; capaz de seguir o protocolo do estudo; tempo cirúrgico não superior a 40 min; nenhuma infecção pós-operatória.	13/27	23.42 ± 5.15 (17–38)	1	Todas as classificações	Todas as classificações
Bauer <i>et al.</i> , 2013	Brasil	ECR boca- dividida/ paralelo	47/94	A; indicação para remoção de terceiros molares inferiores simetricamente semimpactados bilaterais; sem alergia ou hipersensibilidade ao medicamento em estudo, C ou em uso de medicamento que possa interferir na percepção da dor. As cirurgias que duraram mais de 90 minutos foram excluídas.	15/32	22 ± 3.6 (18– 25)	1	NR	NR
Costa <i>et al.</i> , 2015	Brasil	ECR boca- dividida	18/36	A, com idade entre 18 e 35 anos, com indicação clara para remoção de dois terceiros molares inferiores com as seguintes características: cobertura total por tecido ósseo, requerendo remoção óssea e / ou corte dentário para extração, padrões semelhantes de formação, posição e grau da raiz de impaction. Foram excluídas bandas ortodônticas de Chad nos segundos molares, com alergia conhecida a AINEs ou com uso de AINEs nos últimos 21 dias, intolerantes ao regime farmacológico, incapazes de seguir o protocolo do estudo ou apresentando infecção pós-operatória. O tempo cirúrgico não deve exceder a duração de 2 horas.	8/10	(18-35)	1	Todas as classificações	Todas as classificações
Cristalli <i>et al.</i> , 2017	Itália	ECR boca- dividida	32/64	A, B,C índice de dificuldade de extração > 7 de acordo com a escala de Pederson e um grau de IV (procedimentos	15/17	22.65 ± 2.74	1	NR	NR

complexos) em uma versão modificada da escala de Parant.									
Darawade <i>et al.</i> , 2014	Índia	ECR boca-dividida	25/50	A, B, C	NR	NR	1	Classe II posição B	NR
de Sousa Santos <i>et al.</i> , 2012	Brasil	ECR boca-dividida	30/60	A, B, C, Procedimentos cirúrgicos superiores a 60 min e quando um lado excedeu o outro lado em > 15 min, o paciente foi excluído.	8/22	22.3 ± 3.1	1	Classes I e II, posição A e B	Vertical e mesioangular
Fornai <i>et al.</i> , 2006	Itália	ECR paralelo	60/60	A, C, Pacientes com mais de 18 anos não haviam tomado medicamentos nas 2 semanas anteriores ao estudo	Placebo: 8/12 Naproxeno: 11/9 Rofecoxib: 7/13	24.5 ± 4.7 (20-32); (Placebo: 25.3 ± 5.1) (Naproxeno: 24.7 ± 4.1) (Rofecoxib: 23.8 ± 5.3)	1	NR	NR
Hyrkas <i>et al.</i> , 1992	Finlândia	ECR paralelo	100/100	A, C, Pacientes submetidos à extração cirúrgica de um terceiro molar inferior com remoção óssea, classes AII, BI e BII.	42/58 Grupo 1: 22/29 Placebo: 20/29	Grupo 1: 25.8 ± 0.7 Placebo: 25.7 ± 0.7	1	Classes AII, BI, e BII	NR
Kaczmarzyk <i>et al.</i> , 2010	Polônia	ECR paralelo	66/66	A, Pacientes com necessidade de extração cirúrgica de terceiro molar inferior retido; idade entre 18-60 anos; aspirina ou qualquer outro AINE; sem intolerância à lactose; sem ingestão de antibiótico ou analgésico nos 7 dias anteriores, C	Ketoprofeno: 10/24 Placebo: 8/24	Ketoprofeno: 22.6 ± 0.7 Placebo: 23.1 ± 0.8	1	NR	NR

Kang <i>et al.</i> , 2010	Coréia do Sul	ECR paralelo	220/ 220	A, Pacientes com idade entre 20-30 anos	NR	(20-30)	1	NR	NR
Kanto <i>et al.</i> , 2005	Finlândia	ECR boca- dividida	20/40	A, Pacientes com terceiros molares inferiores impactados bilateralmente programados para remoção;	4/16	25.8 ± 8.1	1	NR	Todas as classificações
Laureano Filho <i>et al.</i> , 2008	Brasil	ECR boca- dividida	30/60	A, C, Pacientes com idade entre 14-30 anos; com terceiros molares impactados bilaterais nas posições vertical, mesioangular ou distoangular (classificação de Winter);	NR	19.5 (18-26)	1	NR	Vertical, mesioangular, ou distoangular
Lima <i>et al.</i> , 2017	Brasil	ECR boca- dividida	15/30	Pacientes que não fazem uso de anti-inflamatório ou analgésico nos 15 dias anteriores à cirurgia do primeiro terceiro molar; sem histórico de reação alérgica aos medicamentos, A	3/12	22.8 ± 2.62 (18-35)	1	Classe II posição B	NR
Lisboa and Pilatti, 2013	Brasil	ECR paralelo	42/NR	A C, Pacientes sem uso crônico de analgésicos, anti-inflamatórios, anticoagulantes ou antiplaquetários nos últimos 6 meses;	12/30	(18-43)	NR	NR	NR
Maciel <i>et al.</i> , 2019	Brasil	ECR boca- dividida	30/60	Pacientes com idade entre 18-45 anos, A, B.	12/18	24,87 ± 5,218 (18-42)	1	Todas as classificações	Todas as classificações
Mojsa <i>et al.</i> , 2017	Polônia	ECR paralelo	60/60	A, Pacientes submetidos à remoção de terceiro molar inferior parcial ou totalmente impactado (classificação IIB ou IIIB de Pell e Gregory); com idade entre 18-50 anos ;; sem hipersensibilidade ao paracetamol, lornoxicam, ácido acetilsalicílico ou qualquer outro AINE; sem intolerância à lactose; C, e qualquer ingestão de analgésico nas 24 horas antes da cirurgia.	NR	NR	1	Classes II ou III, posição B	NR
Moore <i>et al.</i> , 1986	Estados Unidos	ECR paralelo	75/NR	A, C, Pacientes com idade entre 18-50 anos sem hipersensibilidade ao paracetamol ou oxicodona;	53/22	<b>Grupo 1:</b> 24.3; <b>Grupo</b>	NR	NR	NR

						2: 24.2;				
						<b>Grupo 3: 25;</b>				
						<b>Grupo 4: 26.4</b>				
Moore <i>et al.</i> , 1989	Reino Unido	ECR paralelo	62/62	Pacientes com idade entre 18-32 anos, necessitando de remoção cirúrgica de um único terceiro molar inferior impactado; A,C.	31/31	Grupo 1: 21 (18-25) Grupo 2: 22 (17-26)	1	NR	NR	
Morse <i>et al.</i> , 2006	Países Baixos	ECR paralelo	48/48	A, sem consumo de qualquer analgésico nas 12 h anteriores; não uso de medicamentos contraindicados ao uso de AINEs; sem contraindicações para o uso de AINEs; C, não tomar medicamentos psicotrópicos;	26/22	28.9 ± 9.7	1	NR	NR	
Orozco-Solis <i>et al.</i> , 2016	México	ECR paralelo	36/36	Pacientes com idades entre 18-30 anos; A, dificuldade de extração (grau II, III ou IV); sem uso de analgésicos 1 semana antes do procedimento, C	18/18	Grupo 1 22 (19-30); Grupo 2 23 (18-30)	1	NR	NR	
Pektas <i>et al.</i> , 2007	Turquia	ECR boca-dividida	40/80	A, B, C	15/25	23.7 0.9 (16-46)	1	NR	NR	
Raldi <i>et al.</i> , 2019	Brasil	ECR boca-dividida	15/30	A, indicação de retirada de terceiros molares inferiores retidos e ausência de dentes perdidos até o segundo molar; nenhum uso de analgésicos e anti-inflamatórios nos últimos 10 dias	7/8	22.1±4.4 (20 - 30)	1	Classe II, posição B	NR	
Santos <i>et al.</i> , 2021	Brasil	ECR paralelo/ boca-dividida	100/200	Pacientes com idade entre 18-35 anos. A,B, C	40/60	22.4±2.9 (17-30)	1	IIB	NR	

Simone <i>et al.</i> , 2013	Brasil	ECR paralelo	54/54	A;C; indicação para extração de terceiros molares não irrompidos ou parcialmente irrompidos, sem consumo de analgésicos ou anti-inflamatórios na semana anterior à cirurgia.	19/35	16 a 28	1	NR	NR
Smith and Brook, 1990	Inglaterra	ECR boca- dividida	38/76	B	15/23	22	1	NR	NR
Sotto-Maior <i>et al.</i> , 2011	Brasil	ECR boca- dividida	50/100	A; terceiros molares com classe I ou II e posição A ou B de acordo com a classificação de Pell e Gregory; tratamento anti-inflamatório recente, uso crônico de medicamentos que obscureceriam a avaliação da resposta inflamatória; C.	25/25	18 a 27	1	Classes I ou II, posição A ou B	NR
Xie <i>et al.</i> , 2019	China	ECR paralelo	60/60	Pacientes sem qualquer condição que contraindique o uso de AINEs e inibidores da COX-2; C, maiores de 17 anos; com dentes impactados horizontalmente; sem história de alergia a drogas esteroides; sem analgésicos e anti-inflamatórios por 1 semana.	22/38	28.8±5.3/ 30.9±7.5	1	NR	Horizontal

ECR= Ensaio Clínico Randomizado; A=Pacientes saudáveis (ASA I ou II) e terceiro molar assintomático ou sem qualquer manifestação de um distúrbio local ou sistêmico (doença hepática ou renal, discrasias sanguíneas, úlcera gástrica, doença cardíaca, hipersensibilidades conhecidas, sem condições psiquiátricas, alergias ou reações a qualquer um dos medicamentos do estudo, não tomando psicotrópicos medicamentos; sem úlceras ativas ou sangramento gastrointestinal, disfunção hepática, doença inflamatória intestinal ou função renal diminuída, amamentação) que poderiam contraindicar a cirurgia ou escolha de tratamento medicamentoso; B= Pacientes com impacto simétrico ou pacientes com terceiros molares inferiores deslocados bilateralmente em posições semelhantes; C= Nenhuma gravidez ou amamentação, fumante; amamentação, usando medicamentos que poderiam interagir com os medicamentos do estudo; NR = Não relatado.

Tabela 3. Características dos estudos

Autor, ano	Anestésico utilizado (tipo e quantidade)	Medicamento de intervenção (dosagem)	Grupo de controle	Medicamento de intervenção 2 (dosagem)	Intervenção 3 (dosagem)	Formulação farmacêutica	Tempo de administração	Medicação analgésica de resgate	Medicação pré-operatória adicional	Medicação pós-operatória adicional
Acham <i>et al.</i> , 2012	Anestesia local (articaína com 1:100,000 epinefrina)	Metilprednisolona <60 kg= 40 mg entre 60–80 kg= 60 mg > 80 kg= 80 mg MP	Placebo	-	-	Cápsula	1 hora antes da cirurgia	Dexibuprofen (400 mg)	-	Amoxicilina (875 mg) + ácido clavulânico (125 mg); Pantoprazol (20 mg)
Agostinho <i>et al.</i> , 2014	Anestesia local (2% mepivacaína com adrenalina 1:100,000)	Dexametasona (4mg)	Dexametasona (12mg)	-	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Acetaminofeno (750 mg) a cada 6 horas	-	-
Akbulut <i>et al.</i> , 2014	Anestesia local (2% articaína com 1:100,000 adrenalina)	Etodolac (200 mg)	Naproxeno de sódio (275 mg)	Diclofenaco de potássio (50 mg)	-	Comprimido	1 hora antes da cirurgia	Paracetamol (500 mg)	Amoxicilina (500 mg)	-
Al-Sukhun <i>et al.</i> , 2012	Anestesia local (2% lidocaína com 1:80,000 epinefrina)	Celecoxibe (200 mg)	Placebo	Ibuprofeno (400 mg)	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Paracetamol (1000 mg)	-	-
Alcântara <i>et al.</i> , 2013	Anestesia local (lidocaína 2% e epinefrina 1:100,000)	Dexametasona (8 mg)	Metilprednisolona (40 mg)	-	-	Cápsula	1 hora antes da cirurgia	Paracetamol (750 mg)	-	-
Albuquerque <i>et al.</i> , 2017	Anestesia local (mepivacaína 2% com epinefrina 1:100,000)	Etoricoxibe (120 mg)	Placebo	Ibuprofeno (400 mg)	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Ibuprofeno (300 mg) a cada 8 horas	-	-
Aoki <i>et al.</i> , 2006a	Anestesia local (lidocaína 2%)	Dextrometorfano (30 mg)	Placebo	Diclofenaco (25 mg)	-	Pó	Aproximadamente 90 minutos antes da cirurgia	Diclofenaco (25mg)	-	-

Aoki <i>et al.</i> , 2006b	Anestesia local (lidocaína 2% com 1:80,000 epinefrina)	Meloxicam (10 mg)	Placebo (ácido ascórbico 500 mg)	Ampiroxica m (27 mg)	-	Cápsula	Aproximadamente 90 minutos antes da cirurgia	Loxoprofen (60 mg)	-	-
Araújo <i>et al.</i> , 2012	Anestesia local (lidocaína 2% com epinefrina 1:100,000)	Nimesulida (100 mg)	Cloridrato de Tramadol (100 mg)	-	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Acetaminofeno (750 mg) a cada 6 horas	Enxágue oral contendo Digluconato de Clorexidina 0,12% por 1 minuto	-
Asadi <i>et al.</i> , 2017	NR	Acetaminofeno (600 mg), Ibuprofeno (400 mg), e cafeína (15 mg)	Placebo	-	-	NR	2 horas antes da cirurgia	Gelofen (400 mg)	-	-
Barbalho <i>et al.</i> , 2017	Anestesia local (articaína 4% com 1:200,000 epinefrina)	Dexametasona (8 mg) + Nimesulida (100 mg)	Dexametasona (8 mg) + placebo	-	-	Cápsula	1 hora antes da cirurgia	Dipirona (500 mg) a cada 6 horas	-	Clorexidina 0,12% três vezes ao dia durante 7 dias, começando 24 horas após a cirurgia
Bauer <i>et al.</i> , 2013	Anestesia local (mepivacaína 2 % com norepinefrina)	Ibuprofeno (600mg) + Placebo de Dexametasona	Placebo de Ibuprofeno + placebo de Dexametasona	Ibuprofeno (600mg) + Dexametasona (8mg)	Placebo de Ibuprofeno + Placebo de Dexametasona	Cápsula	1 hora antes da cirurgia	Paracetamol mais Codeína	-	-
Costa <i>et al.</i> , 2015	Anestesia local (mepivacaína 2% com epinefrina 1:200,000)	Etoricoxibe (120 mg)	Placebo	-	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Ibuprofeno (300 mg)	-	-
Cristalli <i>et al.</i> , 2017	Anestesia local (mepivacaína 2% com	Paracetamol (500 mg) + Codeína (30 mg)	Placebo (amido)	-	-	Comprimido	15 minutos antes da cirurgia	Paracetamol + Codeína	Amoxicilina (2g) + ácido clavulânico	Clorexidina Spray 0,2%

	adrenalina 1:100,000)								o mais três bochechos com Clorexidi na 0,2%)	
Darawade <i>et al.</i> , 2014	Anestesia local (lidocaína 2.0% com 1:100,000 epinefrina)	Dexametasona (8 mg)	Metilprednisolona (40mg)	-	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Acetaminofeno (750 mg)	-	-
de Sousa Santos <i>et al.</i> , 2012	Anestesia local (lidocaína 2.0% com 1:100,000 epinefrina)	Tramadol (50mg) mais Dexametasona (4 mg)	Tramadol (50mg) mais Diclofenaco de sódio (50 mg)	-	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Acetaminofeno (500 mg)	Enxaguat ório bucal com Clorexidi na 0,12%	Enxaguatório bucal com Clorexidina 0,12% duas vezes ao dia por 2 semanas
Fornai <i>et al.</i> , 2006	Anestesia local (lidocaína 3% e 2% com epinefrina 1:100,000)	Rofecoxib (50 mg)	Placebo	Naproxeno (550 mg)	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Codeína (30–60 mg)	-	-
Hyrkas <i>et al.</i> , 1992	Anestesia local (lidocaína 20 mg/ml com epinefrina 12.5 µg/ml)	Diclofenaco liberação-rápida (50 mg); Diclofenaco liberação-retardada (100 mg)	Placebo liberação- rápida; Placebo liberação-retardada	-	-	Comprimido	20 minutos antes da cirurgia	Dolorin (aminofenazona 300 mg, fenobarbital 50 mg, fosfato de codeína 30 mg, cafeína 100 mg)	-	Penicilina fenoximetil (660 mg) ou acitrato de eritromicina (400 mg) três vezes ao dia, ou oxitetraciclina 150 mg uma vez ao dia durante 1 semana
Kaczmarz yk <i>et al.</i> , 2010	Anestesia local (articaína 4% com epinefrina 1:200,000)	Ketoprofeno (100 mg)	Placebo	-	-	Cápsula	1 hora antes da cirurgia	Paracetamol (500 mg)	-	-



Kang <i>et al.</i> , 2010	Anestesia local	Prednisona (10 mg)	Sem esteroides	Prednisona (20 mg)	-	NR	1 hora antes da cirurgia	-	Amoxicilina (1 g); Ibuprofeno (200 mg)	Ibuprofeno (200 mg) a cada 8 horas por 3 dias
Kanto <i>et al.</i> , 2005	Anestesia local (lidocaína + adrenalina 20 mg/ml+12.5 µg/ml)	Tramadol (100 mg)	Placebo	-	-	Comprimidos	1 hora antes da cirurgia	Ketoprofeno (50 mg) e Paracetamol (500 mg) mais Fosfato de codeína (30 mg)	Clorexidina para bochechos 0,2% mais 1 milhão de UI; fenoximetilpenicilina de potássio oral 1 hora antes da cirurgia	Fenoximetilpenicilina de potássio oral 3 vezes ao dia durante 6 dias (eritromicina alternativa 500 mg)
Laureano Filho <i>et al.</i> , 2008	Anestesia local (lidocaína 2% com epinefrina 1:200.000)	Dexametasona (8 mg)	Dexametasona (4 mg)	-	-	NR	1 hora antes da cirurgia	-	Clorexidina para bochechos 0,2% antes da anestesia	Paracetamol (750 mg) 1 Comprimido a cada 6 horas por 4 dias
Lima <i>et al.</i> , 2017	Anestesia local (lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000)	Dexametasona (8 mg)	Diclofenaco de sódio (50 mg) mais Codeína (50 mg)	-	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Acetaminofeno (750 mg) a cada 6 horas	-	Acetaminofeno (750 mg) 1 Comprimido
Lisboa and Pilatti, 2013	Anestesia local (mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000)	Ibuprofeno (600 mg) mais Arginina (555 mg)	Placebo	Etoricoxibe (90 mg)	Dexametasona (8 mg)	NR	90 minutos antes da cirurgia	Paracetamol (750 mg) a cada 6 horas	-	-
Maciel <i>et al.</i> , 2019	Anestesia local (lidocaína 2% com epinefrina 1:100.000)	Dexametasona (8mg) + Ibuprofeno (600mg)	Dexametasona (8mg) + Ibuprofeno (600mg) mais Arginina (600mg)	-	-	Comprimido	1 hora antes da cirurgia	Dipirona (500mg) a cada 6 horas	Enxaguatório bucal com Clorexidina 0,12% por sete dias	Enxaguatório bucal com Clorexidina 0,12% por sete dias

Mojsa <i>et al.</i> , 2017	Anestesia local (3.6 ml de 4% articaína com epinefrina (1:200,000))	Lornoxicam (16 mg)	Placebo	-	-	Cápsulas	1 hora antes da cirurgia	Paracetamol (500mg)	-	-
Moore <i>et al.</i> , 1986	Anestesia local (2 % lidocaína, 1:100,000 epinefrina)	<b>Grupo 1:</b> Acetaminofeno (1 g)	<b>Grupo 2:</b> Placebo (lactose)	<b>Grupo 3:</b> Acetaminofeno (1 g)	<b>Grupo 4:</b> Placebo	Cápsulas	30 minutos antes da cirurgia	Acetaminofeno (650 mg) ( <b>Grupos 3 e 4</b> )	-	Acetaminofeno (650 mg) em intervalos de 4 e 8 horas ( <b>Grupos 1 e 2</b> )
Moore <i>et al.</i> , 1989	Anestesia local (lidocaína 2%)	Benorilato (4 g)	Placebo	-	-	Suspensão	Imediatamente e antes da cirurgia	Paracetamol (500 mg)	-	-
Morse <i>et al.</i> , 2006	Anestesia local (2% lidocaína contendo 1:80000 epinefrina)	Rofecoxib (50 mg)	Placebo	Ibuprofeno (400 mg)	-	Pó	1 hora antes da cirurgia	Paracetamol (1000 mg)	-	-
Orozco-Solis <i>et al.</i> , 2016	Anestesia local (duas 1.8-Ml Cápsulas de 2% lidocaína-contendo 1:100,000 epinefrina)	Diclofenaco (100 mg)	Meloxicam (15 mg)	-	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Paracetamol, um ou dois comprimidos, com intervalo de 6 horas. Falha após 30 minutos de administração, cetorolaco (30 mg)	-	-
Pektas <i>et al.</i> , 2007	Anestesia local (2 ml articaína 40 mg/ml com epinefrina)	Diflunisal (1000 mg)	Lornoxicam (16 mg)	-	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Acetaminofeno (500 mg) 6-6 horas	-	-
Raldi <i>et al.</i> , 2019	Anestesia local (dois tubetes (3.6 ml) de lidocaína 2% com 1:100,000 IU epinefrina)	Ciclobenzaprina (10 mg)	Placebo	Dexametasona (8 mg)	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Dipirona de sódio (500 mg) a cada 6 horas	-	-

Santos <i>et al.</i> , 2021	Anestesia local (2% lidocaína com 1:000,000 epinefrina)	Grupo 1: Acetaminofeno (1000mg) Grupo 2: Ibuprofeno (600mg)	Placebo	Grupo 3: Ketoprofeno (100mg) Grupo 4: Nimesulida (100mg)	Grupo 5: Dexametasona (4mg)	Comprimido	1 hora antes da cirurgia	Acetaminofeno (750 mg)	antisepsia extraoral com Clorexidina 2% por 1 minuto	-
Simone <i>et al.</i> , 2013	NR	Diclofenaco de sódio (50 mg)	Placebo	Dexametasona (8 mg)	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Paracetamol (1 g) a cada 6 horas	-	-
Smith and Brook, 1990	Anestesia local (2% lidocaína com 1:80000 adrenalina)	Fenbufen (450 mg)	Placebo	-	-	Pó efervescente	Duas horas antes da cirurgia	Fenbufen efervescente (450 mg) duas vezes ao dia	-	-
Sotto-Maior <i>et al.</i> , 2011	Anestesia local (2% lidocaína com 1:200,000 epinefrina)	Etoricoxibe (120mg)	Dexametasona (4mg)	-	-	NR	1 hora antes da cirurgia	Paracetamol (750mg) a cada 6 horas	Amoxicilina (1g) 1 hora antes da cirurgia	-
Xie <i>et al.</i> , 2019	Anestesia local (2% lidocaína mais infiltração local de 4% articaína com 1:100,000 epinefrina)	Acetaminofeno (500mg)	Celecoxibe (200mg)	-	-	NR	30 minutos antes da cirurgia	Ibuprofeno (300mg)	-	-

NR= Não relatado

Tabela 4. *League table*: diferença média para o Consumo de analgésicos

<b>Acetaminofeno (1000mg)</b>										-1.65 (-4.04 to 0.74)		
0.75 (-2.56 to 4.06)	<b>Dexametason a (4mg)</b>								0.00 (-1.40 to 1.40)			
0.45 (-2.35 to 3.24)	-0.30 (-3.01 to 2.40)	<b>Dexametason a (8mg)</b>	1.00 (-0.28 to 2.28)				0.40 (-1.89 to 2.69)					
		<b>Dexametason a (8mg) + Nimesulida (100mg)</b>										
1.45 (-1.63 to 4.52)	0.70 (-2.30 to 3.69)	1.00 (-0.28 to 2.28)										
					<b>Diclofenaco liberação-rápida (50mg) + Diclofenaco liberação- retardada (100mg)</b>							
-0.35 (-3.13 to 2.43)	-1.10 (-3.80 to 1.60)	-0.80 (-2.82 to 1.23)	-1.80 (-4.19 to 0.60)	0.70 (-1.71 to 3.11)	<b>Diclofenaco de sódio (50mg)</b>					-1.30 (-2.72 to 0.12)		
0.35 (-2.73 to 3.43)	-0.40 (-3.41 to 2.61)	-0.10 (-1.95 to 1.75)	-1.10 (-3.34 to 1.15)	1.10 (-1.21 to 3.41)	0.40 (-2.26 to 3.06)	<b>Etoricoxib (120mg)</b>					-2.40 (-4.22 to - 0.58)*	
0.75 (-2.26 to 3.76)	0.00 (-1.40 to 1.40)	0.30 (-2.02 to 2.63)	-0.70 (-3.34 to 1.95)	4.45 (1.86 to 7.04)*	3.75 (0.84 to 6.66)*	3.35 (0.52 to 6.18)	<b>Ibuprofeno (600mg)</b>				-5.75 (-7.92 to - 3.58)*	
4.10 (0.87 to 7.33)*	3.35 (0.20 to 6.50)*	3.65 (1.05 to 6.26)*	2.65 (-0.24 to 5.55)	0.10 (-2.65 to 2.85)	-0.60 (-3.65 to 2.45)	-1.00 (-3.97 to 1.97)	-4.35 (-7.55 to -1.15)*	<b>Ketoprofen (100mg)</b>			-1.40 (-3.75 to 0.95)	
-0.25 (-3.61 to 3.11)	-1.00 (-4.29 to 2.29)	-0.70 (-3.46 to 2.06)	-1.70 (-4.74 to 1.34)	5.60 (2.98 to 8.22)*	4.90 (1.96 to 7.84)*	4.50 (1.64 to 7.36)*	1.15 (-1.94 to 4.24)	5.50 (2.28 to 8.72)*	<b>Nimesulida (100mg)</b>			-6.90 (-9.10 to - 4.70)*
5.25 (2.00 to 8.50)*	4.50 (1.32 to 7.68)*	4.80 (2.17 to 7.44)*	3.80 (0.88 to 6.73)*	-1.07 (-3.16 to 1.02)	-1.77 (-4.24 to 0.70)	-2.17 (-4.55 to 0.21)	-5.52 (-8.17 to -2.87)*	-1.17 (-3.98 to 1.64)	-6.67 (-9.35 to -3.99)*	<b>Paracetamol (500mg) + Codeína (30mg)</b>		-0.23 (-1.76 to 1.30)
-1.42 (-4.26 to 1.42)	-2.17 (-4.93 to 0.59)	-1.87 (-3.97 to 0.24)	-2.87 (-5.32 to -0.41)*	-1.30 (-2.72 to 0.12)	-2.00 (-3.94 to - 0.06)*	-2.40 (-4.22 to -0.58)*	-5.75 (-7.92 to -3.58)*	-1.40 (-3.75 to 0.95)	-6.90 (-9.10 to -4.70)*		<b>Placebo</b>	

\*Significante

Tabela 5. *League table*: diferença média para Dor após 6 horas

Acetaminofeno (1000mg)	.	.	.	.	.	.	.	-0.90 (-5.35 to 3.55)
-0.60 (-6.82 to 5.62)	Acetaminofeno (600mg) + Ibuprofeno (400mg) + Cafeína (15mg)	.	.	.	.	.	.	-0.30 (-4.64 to 4.04)
1.05 (-5.30 to 7.40)	1.65 (-4.62 to 7.92)	Dexametasona (4mg)	.	.	.	.	.	-1.95 (-6.47 to 2.57)
2.10 (-4.23 to 8.43)	2.70 (-3.55 to 8.95)	1.05 (-5.33 to 7.43)	Etoricoxib (120mg)	.	.	.	.	-3.00 (-7.49 to 1.49)
1.19 (-4.31 to 6.69)	1.79 (-3.62 to 7.20)	0.14 (-5.42 to 5.70)	-0.91 (-6.45 to 4.63)	Ibuprofeno (600mg)	.	.	.	-2.09 (-5.32 to 1.14)
-0.50 (-6.96 to 5.96)	0.10 (-6.29 to 6.49)	-1.55 (-8.06 to 4.96)	-2.60 (-9.09 to 3.89)	-1.69 (-7.38 to 4.00)	Ibuprofeno (600mg) + Dexametasona (8mg)	.	.	-0.40 (-5.08 to 4.28)
0.75 (-5.53 to 7.03)	1.35 (-4.85 to 7.55)	-0.30 (-6.63 to 6.03)	-1.35 (-7.66 to 4.96)	-0.44 (-5.92 to 5.04)	1.25 (-5.20 to 7.70)	Ketoprofen (100mg)	.	-1.65 (-6.08 to 2.78)
2.65 (-3.70 to 9.00)	3.25 (-3.03 to 9.53)	1.60 (-4.80 to 8.00)	0.55 (-5.83 to 6.93)	1.46 (-4.11 to 7.02)	3.15 (-3.37 to 9.67)	1.90 (-4.44 to 8.24)	Nimesulida (100mg)	-3.55 (-8.08 to 0.98)
-0.90 (-5.35 to 3.55)	-0.30 (-4.64 to 4.04)	-1.95 (-6.47 to 2.57)	-3.00 (-7.49 to 1.49)	-2.09 (-5.32 to 1.14)	-0.40 (-5.08 to 4.28)	-1.65 (-6.08 to 2.78)	-3.55 (-8.08 to 0.98)	Placebo

Tabela 6. *League table*: diferença média para Dor após 12 horas

<b>Acetaminofeno (1000mg)</b>	.	.	.	.	.	.	.	0.00 (-2.73 to 2.73)
1.75 (-2.20 to 5.70)	<b>Dexametasona (4mg)</b>	.	.	.	.	.	.	-1.75 (-4.60 to 1.10)
0.60 (-3.22 to 4.42)	-1.15 (-5.05 to 2.75)	<b>Etoricoxib (120mg)</b>	.	.	.	.	.	-0.60 (-3.27 to 2.07)
1.00 (-2.39 to 4.39)	-0.75 (-4.23 to 2.73)	0.40 (-2.94 to 3.74)	<b>Ibuprofeno (600mg)</b>	.	.	.	.	-1.00 (-3.01 to 1.01)
1.10 (-2.85 to 5.05)	-0.65 (-4.68 to 3.38)	0.50 (-3.41 to 4.41)	0.10 (-3.39 to 3.59)	<b>Ibuprofeno (600mg) + Dexametasona (8mg)</b>	.	.	.	-1.10 (-3.95 to 1.75)
0.70 (-3.10 to 4.50)	-1.05 (-4.94 to 2.84)	0.10 (-3.66 to 3.86)	-0.30 (-3.62 to 3.02)	-0.40 (-4.29 to 3.49)	<b>Ketoprofen (100mg)</b>	.	.	-0.70 (-3.34 to 1.94)
3.95 ( 0.12 to 7.78)	2.20 (-1.71 to 6.11)	3.35 (-0.43 to 7.13)	2.95 (-0.40 to 6.30)	2.85 (-1.06 to 6.76)	3.25 (-0.51 to 7.01)	<b>Nimesulida (100mg)</b>	.	-3.95 (-6.63 to -1.27)*
0.00 (-2.73 to 2.73)	-1.75 (-4.60 to 1.10)	-0.60 (-3.27 to 2.07)	-1.00 (-3.01 to 1.01)	-1.10 (-3.95 to 1.75)	-0.70 (-3.34 to 1.94)	-3.95 (-6.63 to -1.27)*	<b>Placebo</b>	

\*Significante

Tabela 7. *League table*: diferença média para Dor após 24 horas

<b>Acetaminofeno (1000mg)</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	-0.65 (-3.24 to 1.94)
0.00 (-3.63 to 3.63)	<b>Dexametasona (4mg)</b>	.	.	.	.	.	.	.	-0.65 (-3.19 to 1.89)
0.95 (-2.75 to 4.65)	0.95 (-2.71 to 4.61)	<b>Etoricoxib (120mg)</b>	.	.	.	.	.	.	-1.60 (-4.24 to 1.04)
0.22 (-2.97 to 3.41)	0.22 (-2.93 to 3.37)	-0.73 (-3.96 to 2.50)	<b>Ibuprofeno (600mg)</b>	.	.	.	.	.	-0.87 (-2.73 to 0.99)
0.25 (-3.48 to 3.98)	0.25 (-3.45 to 3.95)	-0.70 (-4.46 to 3.06)	0.03 (-3.24 to 3.30)	<b>Ibuprofeno (600mg) + Dexametasona (8mg)</b>	.	.	.	.	-0.90 (-3.59 to 1.79)
-0.35 (-3.96 to 3.26)	-0.35 (-3.92 to 3.22)	-1.30 (-4.94 to 2.34)	-0.57 (-3.69 to 2.55)	-0.60 (-4.27 to 3.07)	<b>Ketoprofen (100mg)</b>	.	.	.	-0.30 (-2.81 to 2.21)
1.20 (-2.48 to 4.88)	1.20 (-2.45 to 4.85)	0.25 (-3.46 to 3.96)	0.98 (-2.23 to 4.19)	0.95 (-2.80 to 4.70)	1.55 (-2.07 to 5.17)	<b>Nimesulida (100mg)</b>	.	.	-1.85 (-4.47 to 0.77)
0.82 (-2.90 to 4.54)	0.82 (-2.86 to 4.50)	-0.13 (-3.88 to 3.62)	0.60 (-2.65 to 3.85)	0.57 (-3.22 to 4.36)	1.17 (-2.49 to 4.83)	-0.38 (-4.12 to 3.36)	<b>Paracetamol (500mg) + Codeína (30mg)</b>	.	-1.47 (-4.14 to 1.20)
-0.65 (-3.24 to 1.94)	-0.65 (-3.19 to 1.89)	-1.60 (-4.24 to 1.04)	-0.87 (-2.73 to 0.99)	-0.90 (-3.59 to 1.79)	-0.30 (-2.81 to 2.21)	-1.85 (-4.47 to 0.77)	-1.47 (-4.14 to 1.20)	<b>Placebo</b>	

Tabela 8. *League table*: diferença média para Edema após 1 dia

								-0.29 (-0.89 to 0.31)		
<b>Dexametasona (4mg)</b>										
0.26 (-1.30 to 1.82)	<b>Dexametasona (8mg)</b>	0.58 (-0.22 to 1.38)	-0.05 (-0.62 to 0.52)	0.41 (0.01 to 0.81)*					-2.18 (-3.33 to -1.04)*	-0.65 (-1.43 to 0.13)
0.84 (-0.91 to 2.59)	0.58 (-0.22 to 1.38)	<b>Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg)</b>								
0.21 (-1.34 to 1.76)	-0.05 (-0.55 to 0.45)	-0.63 (-1.58 to 0.32)	<b>Diclofenaco de Sódio (50mg)</b>							-0.60 (-1.32 to 0.12)
0.67 (-0.94 to 2.28)	0.41 (0.01 to 0.81)*	-0.17 (-1.07 to 0.73)	0.46 (-0.18 to 1.10)	<b>Diclofenaco de sódio (50mg) + codeína (50mg)</b>						
-0.29 (-0.89 to 0.31)	-0.55 (-1.99 to 0.89)	-1.13 (-2.77 to 0.51)	-0.50 (-1.93 to 0.93)	-0.96 (-2.45 to 0.53)	<b>Etoricoxib (120mg)</b>					-0.10 (-1.41 to 1.21)
-1.92 (-3.85 to 0.01)	-2.18 (-3.33 to -1.04)*	-2.76 (-4.16 to -1.37)*	-2.13 (-3.38 to -0.88)*	-2.59 (-3.80 to -1.38)*	-1.63 (-3.47 to 0.20)	<b>Metilprednisona (40mg)</b>				
-0.39 (-1.83 to 1.05)	-0.65 (-1.24 to -0.06)*	-1.23 (-2.23 to -0.23)*	-0.60 (-1.18 to -0.02)*	-1.06 (-1.78 to -0.34)*	-0.10 (-1.41 to 1.21)	1.53 (0.25 to 2.82)*	<b>Placebo</b>			

\*Significante



Tabela 9. *League table*: diferença média para Edema após 7 dias

<b>Dexametasona (8mg)</b>	0.25 (-0.18 to 0.68)	-0.05 (-0.39 to 0.29)	-0.10 (-0.31 to 0.11)	.	-1.32 (-1.92 to -0.73)*	-0.20 (-0.63 to 0.23)
0.25 (-0.18 to 0.68)	<b>Dexametasona (8mg) + Nimesulida (100mg)</b>	.	.	.	.	.
-0.05 (-0.35 to 0.25)	-0.30 (-0.82 to 0.22)	<b>Diclofenaco de Sódio (50mg)</b>	.	.	.	-0.15 (-0.59 to 0.29)
-0.10 (-0.31 to 0.11)	-0.35 (-0.83 to 0.13)	-0.05 (-0.41 to 0.31)	<b>Diclofenaco de sódio(50mg) + codeína (50mg)</b>	.	.	.
-0.40 (-1.66 to 0.86)	-0.65 (-1.98 to 0.68)	-0.35 (-1.61 to 0.91)	-0.30 (-1.57 to 0.97)	<b>Etoricoxib (120mg)</b>	.	0.20 (-1.01 to 1.41)
-1.32 (-1.92 to -0.73)*	-1.57 (-2.31 to -0.84)	-1.27 (-1.94 to -0.61)*	-1.22 (-1.85 to -0.59)*	-0.92 (-2.31 to 0.47)	<b>Metilprednisolona (40mg)</b>	.
-0.20 (-0.54 to 0.14)	-0.45 (-1.00 to 0.10)	-0.15 (-0.49 to 0.19)	-0.10 (-0.50 to 0.30)	0.20 (-1.01 to 1.41)	1.12 ( 0.44 to 1.81)*	<b>Placebo</b>

\*Significante



#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos ECRs têm sido desenvolvidos com o objetivo de investigar a eficácia de medicamentos para reduzir as complicações pós-operatórias de uma cirurgia de terceiro molar inferior. Meta-análises tradicionais recentes buscaram avaliar a eficácia de algumas medicações nas complicações pós-operatórias. Entretanto, na literatura ainda não estava disponível um estudo com meta-análise em rede a fim de comparar um número maior de medicamentos.

A partir dos resultados apresentados por esse estudo, foi possível verificar que a Nimesulida (100mg) parece ser o melhor medicamento a ser administrado de maneira pre-emptiva, por via oral, para o controle da dor, em todos os tempos pós-operatórios. Além disso, reduz o consumo médio de analgésicos no período pós-operatório.

A Dexametasona (8mg) associada à Nimesulida (100mg), parece ser o melhor medicamento a ser administrado de maneira pre-emptiva, por via oral, para o controle pós-operatório do edema e do trismo após 3 dias de pós-operatório. Por outro lado, o trismo após o primeiro dia de pós-operatório é melhor controlado pelo Ampiroxicam (27mg).

Deve-se observar também a diferença metodológica entre os estudos assim como a particularidade de cada paciente ao prescrever uma medicação pre-emptiva.

### APÊNDICE A - ESTRATÉGIA DE BUSCA

Search	Query	Records retrieved
MEDLINE (Pubmed)	(Analgesics OR Analgesic Drugs OR Drugs, Analgesic OR Anodynes OR Analgesic Agents OR Agents, Analgesic OR Antinociceptive Agents OR Anti inflammatory agents OR Agents, Antiinflammatory OR Antiinflammatories OR Antiinflammatory Agents OR Agents, Anti-Inflammatory OR Agents, Anti Inflammatory OR Anti-Inflammatories OR Anti Inflammatories) <b>AND</b> (Molar, third OR Third molar OR Molars, Third OR Third Molars OR Tooth, Wisdom OR Wisdom Tooth OR Teeth, Wisdom OR Wisdom Teeth)	1268
BVS	(tw:((Analgesics) OR (Analgésicos) OR (Agents, Analgesic) OR (Analgesic Agents) OR (Analgesic Drugs) OR (Anodynes) OR (Antinociceptive Agents) OR (Drugs, Analgesic) OR (Anti-Inflammatory Agents) OR (Antiinflamatorios) OR (Anti-Inflamatórios) OR (Agents, Anti Inflammatory) OR (Agents, Anti-Inflammatory) OR (Agents, Antiinflammatory) OR (Anti Inflammatories) OR (Anti Inflammatory Agents) OR (Anti-Inflammatories) OR (Antiinflammatories) OR (Antiinflammatory Agents))) <b>AND</b> (tw:((Molar, Third) OR (Wisdom Teeth) OR (Tercer Molar) OR (Dente Serotino) OR (Dente de Siso) OR (Dente do Juízo) OR (Dente do Siso) OR (Terceiro Dente Molar) OR (Terceiro Molar)))	832
Cochrane Library	(Analgesics OR Analgesic Drugs OR Drugs, Analgesic OR Anodynes OR Analgesic Agents OR Agents, Analgesic OR Antinociceptive Agents OR Anti-inflammatory agents OR Agents, Antiinflammatory OR Antiinflammatories OR Antiinflammatory Agents OR Agents, Anti-Inflammatory OR Agents, Anti Inflammatory OR Anti-Inflammatories OR Anti Inflammatories) <b>AND</b> (Molar, third OR Third molar OR Molars, Third OR Third Molars OR Tooth, Wisdom OR Wisdom Tooth OR Teeth, Wisdom OR Wisdom Teeth)	994
Web of Science	TS= (Analgesic* OR Antiinflammator* OR Anodyn* OR Antinociceptive*) <b>AND</b> TS= (Third molar* OR Wisdom)	564
EMBASE	'analgesic, antiinflammatory, antirheumatic and antigout agents'/exp <b>AND</b> 'third molar'/exp OR 'third molar'/exp	1463
Total		5121

## ANEXO A – GUIA PARA AUTORES DA INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

### Guide for Authors

**Would authors please note that the reference style for the journal has now changed. Please pay special attention to the guidelines under the heading "References" below**

Authors wishing to submit their work to the journal are urged to read this detailed guide for authors and comply with all the requirements, particularly those relating to manuscript length and format. This will speed up the reviewing process and reduce the time taken to publish a paper following acceptance.

#### Online Submission

Submission and peer-review of all papers is now conducted entirely online, increasing efficiency for editors, authors, and reviewers, and enhancing publication speed. Authors requiring further information on online submission are strongly encouraged to view the system, including a tutorial, at <http://ees.elsevier.com/ijoms> (<http://ees.elsevier.com/ijoms>). For additional enquiries please visit our Support Center (<http://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>). Once a paper has been submitted, all subsequent correspondence between the Editorial Office (✉ [ijoms@elsevier.com](mailto:ijoms@elsevier.com) (<mailto:ijoms@elsevier.com>)) and the corresponding author will be by e-mail.

#### Editorial Policy

A paper is accepted for publication on the understanding that it has not been submitted simultaneously to another journal, has been read and approved by all authors, and that the work has not been published before. The Editors reserve the right to make editorial and literary corrections. Any opinions expressed or policies advocated do not necessarily reflect the opinions and policies of the Editors.

#### Declarations

Upon submission you will be required to complete and upload the declarations page (↓ pdf version ([https://www.elsevier.com/\\_\\_data/promis\\_misc/YIJOM\\_Declarations.pdf](https://www.elsevier.com/__data/promis_misc/YIJOM_Declarations.pdf)) or ↓ word version ([https://www.elsevier.com/\\_\\_data/promis\\_misc/YIJOM\\_Declarations.doc](https://www.elsevier.com/__data/promis_misc/YIJOM_Declarations.doc))) to declare funding, conflict of interest and to indicate that ethical approval was given – all studies involving patients must have patient consent and ethical committee approval, please refer to the section on 'Ethics' below. This information must also be inserted into your manuscript under the acknowledgements section with the headings below. Upon submission you will be required to complete and upload this form (pdf version or word version) to declare funding, conflict of interest, and to indicate whether ethical approval and patient consent were given and you must also upload with it the IRB approval or exemption letter. This applies to original research articles carried out on humans, including observational studies and case series. Ethical committee approval or exemption is not needed for systematic review articles or articles that are not based on humans or animals. Research on animal studies should be uploaded with the appropriate ethical

approval for the study. If the ethical approval or exemption letter is not in English please provide the text in English. Lastly you must confirm that all authors have agreed to the submission.

**PLEASE NOTE that all funding must be declared at first submission, as the addition of funding at acceptance stage may invalidate the acceptance of your manuscript.**

### **Authorship**

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data

(2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content

(3) final approval of the version to be submitted.

Normally one or two, and no more than three, authors should appear on a short communication, technical note or interesting case/lesson learnt. Full length articles may contain as many authors as appropriate. Minor contributors and non-contributory clinicians who have allowed their patients to be used in the paper should be acknowledged at the end of the text and before the references.

The corresponding author is responsible for ensuring that all authors are aware of their obligations.

**Before a paper is accepted all the authors of the paper must sign the Confirmation of Authorship form.** This form confirms that all the named authors agree to publication if the paper is accepted and that each has had significant input into the paper. Please download the form and send it to the Editorial Office. (↓ pdf version ([http://www.elsevier.com/framework\\_products/promis\\_misc/IJOMSform.pdf](http://www.elsevier.com/framework_products/promis_misc/IJOMSform.pdf)) or ↓ word version ([http://www.elsevier.com/framework\\_products/promis\\_misc/IJOMSform.doc](http://www.elsevier.com/framework_products/promis_misc/IJOMSform.doc))) It is advisable that to prevent delay this form is submitted early in the editorial process.

### **Acknowledgements**

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

### **Conflict of interest**

At the end of the main text, all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If an author has no conflict of interest to declare, this should be stated.

**Role of the funding source**

All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should so state.

**Open access**

This journal offers you the option of making your article freely available to all via the ScienceDirect platform. To prevent any conflict of interest, you can only make this choice after receiving notification that your article has been accepted for publication. The fee of \$3,000 excludes taxes and other potential author fees such as color charges. In some cases, institutions and funding bodies have entered into agreement with Elsevier to meet these fees on behalf of their authors. Details of these agreements are available at <http://www.elsevier.com/fundingbodies> (<http://www.elsevier.com/fundingbodies>). Authors of accepted articles, who wish to take advantage of this option, should complete and submit the order form (available at <http://www.elsevier.com/locate/openaccessform.pdf> (<http://www.elsevier.com/locate/openaccessform.pdf>)). Whatever access option you choose, you retain many rights as an author, including the right to post a revised personal version of your article on your own website. More information can be found here: <http://www.elsevier.com/authorsrights> (<http://www.elsevier.com/authorsrights>).

**Ethics**

Any manuscript concerned with human subjects, medical records, or human tissue that is submitted to the International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery should comply with the principles stated in the Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving 'Human Subjects'", adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and as amended most recently by the 64th World Medical Assembly, Fontaleza, Brazil, October 2013.

The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate Ethical Committee related to the institution(s) in which the work was performed, and that subjects gave informed consent to the work. The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery requires institutional Ethics Committee approval for all human studies. For retrospective studies of records either a statement of approval or a statement of exemption from the Committee is appropriate. This statement should be provided upon submission of the manuscript.

Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines.

**Patient confidentiality**

Patients have a right to privacy. Therefore identifying information, including patients' images, names, initials, or hospital numbers, should not be included in videos, recordings, written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is

essential for scientific purposes and you have obtained written informed consent for publication in print and electronic form from the patient (or parent, guardian or next of kin where applicable). If such consent is made subject to any conditions, The Editor and Publisher must be made aware of all such conditions. Written consents must be provided to the Editorial Office on request. Even where consent has been given, identifying details should be omitted if they are not essential. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic pedigrees, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning and editors should so note. *If consent for publication has not been obtained, personal details of patients included in any part of the paper and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.*

### **RESEARCH DATA**

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project. Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the “References” section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data (<https://www.elsevier.com/authors/author-services/research-data>) page.

#### **Data linking**

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described. There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page (<https://www.elsevier.com/databaselinking>). For supported data repositories (<https://www.elsevier.com/books-and-journals/enrichments/data-base-linking/supported-data-repositories>) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect. In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

#### **Mendeley Data**

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. Before



submitting your article, you can deposit the relevant datasets to *Mendeley Data*. Please include the DOI of the deposited dataset(s) in your main manuscript file. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the Mendeley Data for journals page (<http://www.elsevier.com/books-and-journals/enrichments/mendeley-data-for-journals>).

#### **Data statement**

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the Data statement (<http://www.elsevier.com/books-and-journals/enrichments/data-profile>) page.

#### **Language Editing Services**

Papers will only be accepted when they are written in an acceptable standard of English. Authors, particularly those whose first language is not English, who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission should visit <http://webshop.elsevier.com/languageservices/translationservices> (<http://webshop.elsevier.com/languageservices/translationservices>) or visit our Support Center (<http://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>) for more information. Please note, Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our Terms and Conditions (<https://www.elsevier.com/termsconditions>).

#### **Article Types**

The following contributions will be accepted for publication. *Please take careful note of the maximum length where applicable.* Overlength articles will be returned to the authors without peer review:

- editorials (commissioned by the editor)
- clinical papers: no more than 3000 words and 30 references
- research papers: no more than 3000 words and 40 references
- review papers - no limit on length or number of references
- technical notes (surgical techniques, new instruments, technical innovations) - no more than 1500 words, 10 references and 2 figures
- case reports - no more than 1500 words, 10 references and 2 figures
- book reviews
- letters to the editor - please see detailed guidelines provided at the end of the main guide for authors
- IAOMS announcements
- general announcements.

Please note: Case reports will be considered for publication only if they add new information to the existing body of knowledge or present new points of view on known diseases.

All authors must have contributed to the paper, not necessarily the patient treatment. Technical notes and case reports are limited to a maximum of 4 authors, in exceptional circumstances, 5.

### **Criteria for Publication**

Papers that will be considered for publication should be:

- focused
- based on a sound hypothesis and an adequate investigation method analysing a statistically relevant series, leading to relevant results that back the conclusion
- well written in simple, scientific English grammar and style
- presented with a clear message and containing new information that is relevant for the readership of the journal
- Note the comment above relating to case reports. • Please include a paragraph in your cover letter where you explain what is new about your study and why it will have an impact on your field of research.

Following peer-review, authors are required to resubmit their revised paper within **3 months**; in exceptional circumstances, this timeline may be extended at the editor's discretion.

### **Presentation of Manuscripts**

#### *General points*

Papers should be submitted in journal style. Failure to do so will result in the paper being immediately returned to the author and may lead to significant delays in publication. Spelling may follow British or American usage, but not a mixture of the two. Papers should be double-spaced with a margin of at least 3 cm all round. Each line must be numbered.

#### *Format*

Observational or Case Cohort Studies, as well as Case Series must be presented in conformance with STROBE guidelines: <http://www.strobe-statement.org> (<http://www.strobe-statement.org>)

Randomized Controlled Trials must be presented in conformance with CONSORT guidelines: <http://www.consort-statement.org> (<http://www.consort-statement.org>)

Systematic Reviews and Meta-Analyses must be presented according to PRISMA guidelines: <http://www.prisma-statement.org> (<http://www.prisma-statement.org>)

Papers should be set out as follows, with each section beginning on a separate page:

- title page
- abstract

- text
- acknowledgements
- references
- tables
- captions to illustrations.

Please note that the qualifications of the authors will not be included in the published paper and should not be listed anywhere on the manuscript.

#### *Title page*

The title page should give the following information:

- title of the article

- full name of each author
- name and address of the department or institution to which the work should be attributed
- name, address, telephone and fax numbers, and e-mail address of the author responsible for correspondence and to whom requests for offprints should be sent
- sources of support in the form of grants
- key words.

If the title is longer than 40 characters (including spaces), a short title should be supplied for use in the running heads.

#### *Abstract*

200 words maximum. Do not use subheadings or abbreviations; write as a continuous paragraph. Must contain all relevant information, including results and conclusion.

#### *Text*

Please ensure that the text of your paper conforms to the following structure: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion. There is no separate Conclusion section.

#### *Introduction*

- Present first the nature and scope of the problem investigated
- Review briefly the pertinent literature
- State the rationale for the study
- Explain the purpose in writing the paper
- State the method of investigation and the reasons for the choice of a particular method
- Should be written in the present tense

#### *Materials and Methods*

- Give the full details, limit references
- Should be written in the past tense
- Include exact technical specifications, quantities and generic names
- Limit the number of subheadings, and use the same in the results section
- Mention statistical method
- Do not include results in this section

### *Results*

- Do not describe methods
- Present results in the past tense
- Present representations rather than endlessly repetitive data
- Use tables where appropriate, and do not repeat information in the text

### *Discussion*

- Discuss - do not recapitulate results• Point out exceptions and lack of correlations. Do not try to cover up or 'fudge' data• Show how results agree/contrast with previous work• Discuss the implications of your findings• State your conclusions very clearly

*Headings:* Headings enhance readability but should be appropriate to the nature of the paper. They should be kept to a minimum and may be removed by the Editors. Normally only two categories of headings should be used: major ones should be typed in capital letters; minor ones should be typed in lower case (with an initial capital letter) at the left hand margin.

*Quantitative analysis:* If any statistical methods are used, the text should state the test or other analytical method applied, basic descriptive statistics, critical value obtained, degrees of freedom, and significance level, e.g. (ANOVA,  $F=2.34$ ;  $df=3,46$ ;  $P<0.001$ ). If a computer data analysis was involved, the software package should be mentioned. Descriptive statistics may be presented in the form of a table, or included in the text.

*Abbreviations, symbols, and nomenclature:* Only standardized terms, which have been generally accepted, should be used. Unfamiliar abbreviations must be defined when first used. For further details concerning abbreviations, see Baron DN, ed. Units, symbols, and abbreviations. A guide for biological and medical editors and authors, London, Royal Society of Medicine, 1988 (available from The Royal Society of Medicine Services, 1 Wimpole Street, London W1M 8AE, UK).

The minus sign should be -.

If a special designation for teeth is used, a note should explain the symbols. Scientific names of organisms should be binomials, the generic name only with a capital, and should be italicised in the typescript. Microorganisms should be named according to the latest edition of the Manual of Clinical Microbiology, American Society of Microbiology.

*Drugs:* use only generic (non-proprietary) names in the text. Suppliers of drugs used may be named in the Acknowledgments section. Do not use 'he', 'his' etc where the sex of the person is unknown; say 'the patient' etc. Avoid inelegant alternatives such as 'he/she'. Patients should not be automatically designated as 'she', and doctors as 'he'.

### *References*

The journal's reference style has changed. References should be numbered consecutively throughout the article, beginning with 1 for the first-cited reference. References should be listed at the end of the paper in the order in which they appear in the text (not listed alphabetically by author and numbered as previously).

The accuracy of references is the responsibility of the author. References in the text should be numbered with superscript numerals inside punctuation: for example "Kenneth and Cohen<sup>14</sup> showed..."; "each technique has advantages and disadvantages<sup>5-13</sup>." Citations in the text to papers with more than two authors should give the name of the first author followed by "et al."; for example: "Wang et al<sup>37</sup> identified..."

All references cited in the text must be included in the list of references at the end of the paper. Each reference listed must include the names of all authors. Please see section "Article Types" for guidance on the maximum number of reference for each type of article.

Titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus (see [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov) (<http://www.nlm.nih.gov>)). When citing papers from monographs and books, give the author, title of chapter, editor of book, title of book, publisher, place and year of publication, first and last page numbers. Internet pages and online resources may be included within the text and should state as a minimum the author(s), title and full URL. The date of access should be supplied and all URLs should be checked again at proof stage.

**Data References** This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Examples:

Journal article: Halsband ER, Hirshberg YA, Berg LI. Ketamine hydrochloride in outpatient oral surgery. *J Oral Surg* 1971; 29: 472-476.

When citing a paper which has a Digital Object Identifier (DOI), use the following style: Toschka H, Feifel H. Aesthetic and functional results of harvesting radial forearm flap. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 45-51. doi: 10.1054/ijom.2000.0005

Book/monograph: Costich ER, White RP. *Fundamentals of oral surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1971: 201-220.

Book chapter: Hodge HC, Smith FA. Biological properties of inorganic fluorides. In: Simons JH, ed.: *Fluorine chemistry*. New York: Academic Press, 1965: 135.

Internet resource: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. <http://www.icmje.org> (<http://www.icmje.org>) [Accessibility verified March 21, 2008]

**Please note** you can only include up to a maximum of 6 tables and/ or figures within your article.

### *Tables*

Tables should be used only to clarify important points. Double documentation in the form of tables and figures is not acceptable. Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals. They should be double spaced on separate pages and contain only horizontal rules. Do not submit tables as photographs. A short descriptive title should appear above each table, with any footnotes suitably identified below. Care must be taken to ensure that all units are included. Ensure that each table is cited in the text.

### *Figures*

All illustrations (e.g. graphs, drawings or photographs) are considered to be figures, and should be numbered in sequence with Arabic numerals. Each figure should have a caption, typed double-spaced on a separate page and numbered correspondingly. **The minimum resolution for electronically generated figures is 300 dpi.**

**Line illustrations:** All line illustrations should present a crisp black image on an even white background (127 x 178 mm (5 x 7 in), or no larger than 203 x 254 mm (8 x 10 in). The size of the lettering should be appropriate, taking into account the necessary size reduction.

**Photographs and radiographs:** Photomicrographs should show magnification and details of any staining techniques used. **The area(s) of interest must be clearly indicated with arrows or other symbols.**

Colour images are encouraged, but the decision whether an illustration is accepted for reproduction in colour in the printed journal lies with the editor-in-chief. Figures supplied in colour will appear in colour in the online version of the journal.

**Size of photographs:** The final size of photographs will be: (a) single column width (53 mm), (b) double column width (110 mm), (c) full page width (170 mm). Photographs should ideally be submitted at the final reproduction size based on the above figures.

### **Funding body agreements and policies**

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in Elsevier journals to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies> (<http://www.elsevier.com/fundingbodies>)

### **Proofs**

One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding author, which they are requested to correct and return within **48 hours**. Elsevier now sends PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 available free from <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html> (<http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs. The exact system requirements are given at

the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win> (<http://www.adobe.com/products/acrobat/acrrsystemreqs.html#70win>). If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post.

Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Therefore, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

### **Offprints**

The corresponding author will be provided, at no cost, with a customize Share Link providing 50 days free access to the final published version of the article on Science Direct. The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's Webshop. Corresponding authors who have published their article open access do not receive a Share Link as their final version of the article is available open access on Science Direct and can be shared through the article DOI link.

### **Accepted Articles**

For the facility to track accepted articles and set email alerts to inform you of when an article's status has changed, visit: <http://authors.elsevier.com/TrackPaper.html> (<http://authors.elsevier.com/TrackPaper.html>) There are also detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those related to proofs, are provided after registration of an article for publication.

### **Instructions for Letters to the Editor**

The IJOMS welcomes Letters to the Editor. To facilitate submission of the highest quality of Letters to the Editor, the following guidelines should be followed:

1. Letters are meant to be focus pieces and, therefore, are limited to no more than 600 words, 6 references and a maximum of 2 figures. One reference should include a reference to the IJOMS article being addressed.
2. It is recommended that you limit your letter to one or two important and critical points to which you wish to provide a clear and precise discussion regarding the previously published article.
3. One should support all assertion by peer review literature which should be a primary

research or large clinical studies rather than a case report.

4. Please include any financial disclosures at the end of the letter. This would include the potential conflicts of interest not just related to the specific content of your letter but also the content of the IJOMS article and other related areas.

5. Please recognize that letters that are essentially in agreement with the author's findings and offer no additional insights provide little new information for publication. Likewise, letters that highlight the writer's own research or are otherwise self promotional will receive a low publication priority.

6. There may be a need for additional editing. Should editing be required the letter will be sent back to the author for final approval of the edited version.

7. It is important to use civil and professional discourse. It is not advisable that one adopt a tone that may be misconstrued to be in anyway insulting.

8. Finally, it is not advisable to provide a letter that is anecdotal. While personal experiences can have great value in patient care, it is generally not strong evidence to be placed in a letter to the editor.