

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GISELLE EMILÃINE DA SILVA REIS

DESCONFORTO CIRÚRGICO NA REMOÇÃO DE TERCEIROS MOLARES:  
FATORES INDIVIDUAIS, CLÍNICOS E GENÉTICOS ASSOCIADOS

CURITIBA

2019

GISELLE EMILÃINE DA SILVA REIS

DESCONFORTO CIRÚRGICO NA REMOÇÃO DE TERCEIROS MOLARES:  
FATORES INDIVIDUAIS, CLÍNICOS E GENÉTICOS ASSOCIADOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Luis Barbosa Rebellato  
Coorientador: Prof. Dr. Daniel Bonotto

CURITIBA

2019

Reis, Giselle Emilãine da Silva

Desconforto cirúrgico na remoção de terceiros molares [recurso eletrônico] : fatores individuais, clínicos e genéticos associados / Giselle Emilãine da Silva Reis – Curitiba, 2019.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2019.

Orientador: Professora Dr. Nelson Luis Barbosa Rebellato

Coorientador: Professor Dr. Daniel Bonotto

1. Cirurgia bucal. 2. Terceiro molar. 3. Percepção do paciente. 4. Dor.  
5. Polimorfismos genéticos. 6. Qualidade de vida. I. Rebellato, Nelson Luis Barbosa.  
II. Bonotto, Daniel. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 617.605



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA -  
40001016065P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **GISELLE EMILÂINE DA SILVA REIS** intitulada: **DESCONFORTO CIRÚRGICO NA REMOÇÃO DE TERCEIROS MOLARES: FATORES CLÍNICOS E GENÉTICOS ASSOCIADOS**, sob orientação do Prof. Dr. NELSON LUIS BARBOSA REBELLATO, que após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 16 de Julho de 2019.

NELSON LUIS BARBOSA REBELLATO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

LUCIANA REICHERT ASSUNÇÃO ZANON

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

RAFAELA SCARIOT DE MORAES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA-  
40001016065P8

### RETIFICAÇÃO DE TÍTULO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Paraná, durante o ato de defesa de dissertação, optaram por uma alteração de título da dissertação de Mestrado de **GISELE EMILÂINE DA SILVA REIS** antes intitulada: **DESCONFORTO CIRÚRGICO NA REMOÇÃO DE TERCEIROS MOLARES: FATORES CLÍNICOS E GENÉTICOS ASSOCIADOS**, passa a ser intitulada: **DESCONFORTO CIRÚRGICO NA REMOÇÃO DE TERCEIROS MOLARES: FATORES INDIVIDUAIS, CLÍNICOS E GENÉTICOS ASSOCIADOS**, sob orientação do Prof. Dr. NELSON LUIS BARBOSA REBELLATO.

Curitiba, 13 de Agosto de 2019.

NELSON LUIS BARBOSA REBELLATO  
Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

LUCIANA REICHERT ASSUNÇÃO ZANON  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

RAFAELA SCARIOT DE MORAES  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho a minha mãe, Rosangela Leonel dos Reis, minha maior encorajadora, por toda a dedicação, amor e apoio incondicionais e ao meu pai, Ademir da Silva Reis por sempre acreditar em mim e por abrir mão de me ter por perto para me permitir realizar meus sonhos. Sempre serei grata a Deus por ter me abençoado com uma família tão maravilhosa. Eu amo vocês infinitamente.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Nelson Rebellato serei eternamente grata pela oportunidade concedida, por toda a ajuda, confiança e apoio depositados para a execução desse trabalho, muito obrigada por sempre ter me corrigido sem me desmotivar e, além disso agradeço por se dedicar a tornar a nossa amada Universidade um lugar cada vez melhor. Te admiro muito como pessoa e profissional.

A Professora Doutora Rafaela Scariot que tão gentilmente me acolheu durante esses dois anos, fornecendo valiosa e essencial ajuda em todas as etapas desse estudo. Obrigada pela oportunidade de trabalhar ao seu lado. Você foi a grande responsável pelo desenvolvimento desse trabalho, sem teu apoio isso nunca teria sido possível. Serei eternamente grata a você pela dedicação e carinho com que me tratou. Você é um exemplo para mim.

Ao Professor Doutor Daniel Bonotto por desde o início da graduação ter acreditado em mim, oferecendo grandes oportunidades para meu aprimoramento pessoal e profissional. Te agradeço por ser o responsável pelo meu amor pela Disfunção Temporomandibular, por todo o ensinamento ao longo desses anos, pela oportunidade de desenvolvimento de pesquisas. Mas, acima de tudo te agradeço pela amizade, por sempre ser ouvido e pelos ótimos conselhos acompanhados de um bom café! Teu constante incentivo e vontade de me ver crescer me ajudaram a chegar até aqui.

Ao Professor Doutor Delson João da Costa por ter despertado em mim a admiração pela cirurgia, por todo o acompanhamento fornecido durante o programa de mestrado, pelos ensinamentos ao longo dos estágios em docência, pelo interesse em mim, pela amizade e pela disponibilidade constante em me ajudar.

A Professora Luciana Zanon por gentilmente ter aceitado o convite de compor a banca desse trabalho de mestrado. Em meus pensamentos você é sempre lembrada com muito carinho, meus primeiros passos no mundo da pesquisa foram dados sob a sua orientação durante a iniciação científica. Obrigada pelos ensinamentos, incentivo e disponibilidade em ajudar.

A Professora Doutora Yasmine Mendes Pupo por todos os trabalhos que estamos construindo juntas, pelas oportunidades oferecidas ao longo da minha jornada de pós-graduação. Agradeço pela sua dedicação com os pacientes especiais, por você estar sempre disponível para me ajudar. Muito obrigada pela sua amizade, confiança e torcida.

A Professora Doutora Priscila Brenner Hilgenberg-Sidney e a Professora Doutora Juliana Feltrin por toda a ajuda e ensinamentos.

Ao Professor Doutor Cassius Carvalho Torres Pereira por ser o primeiro a ter me fornecido oportunidade ao me escolher para compor o Programa de Educação Tutorial. Todo o meu amor pela vida acadêmica e pela docência se iniciou com o seu incentivo e apoio constantes. Obrigada por ter sido figura ímpar nos momentos em que precisei de uma orientação profissional me doando grandes conselhos.

A todos que fazem e fizeram parte do serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais: Rafael, Edmar, Matheus, Isabela, Bruno. Aos alunos de iniciação científica e queridos amigos, Robson e Amanda pela dedicação no trabalho realizado.

Aos funcionários da UFPR, em especial a Ana Maristela que sempre esteve disponível e em tantos momentos prestou valiosa ajuda e a querida Idalina, sempre solicita a nos ajudar quando é necessário e nos tratando com muito amor e carinho.

A meus amigos do mestrado, em especial as minhas queridas amigas Maria Fernanda, Jéssica e Núbia por todo o companheirismo, conselhos, bons e maus momentos compartilhados. Vocês são muito importantes na minha vida. Levarei vocês sempre comigo.

A todos os pacientes que aceitaram participar dessa pesquisa.

Aos meus familiares e amigos. Em especial ao meu querido Matheus e ao meu estimado irmão, Jean. Obrigada pela proteção e por entender a ausência, que em muitos momentos se fez necessária.

Para finalizar, agradeço a Universidade Federal do Paraná que me proporcionou inestimável aprendizado acadêmico. Sou muito grata por ter tido a oportunidade de me graduar e me pós-graduar nessa Universidade pela qual tenho tanto amor.



## RESUMO

**Introdução:** A remoção cirúrgica de terceiros molares é um dos procedimentos de cirurgia bucal mais comumente realizados. Até o momento, poucos estudos se dedicaram a avaliar o desfecho centrado no paciente, acerca da percepção sobre desconforto percebido durante a remoção de terceiros molares no momento transcirúrgico ou pós-operatório imediato. Mensurar o desconforto percebido pelos indivíduos é uma tarefa difícil, visto que se trata de uma característica multifatorial, de origem complexa, podendo ser influenciada por variáveis cirúrgicas, características clínicas e polimorfismos genéticos. **Objetivo:** Este estudo transversal observacional foi conduzido com o objetivo de quantificar o desconforto cirúrgico percebido pelo indivíduo submetido a remoção de terceiros molares, avaliar polimorfismos no gene *FKBP Prolyl Isomerase 5 - FKBP5*, *Portador de Solute Família 6 Membro 4 - SCL6A4* e *Catecol –O-Metiltransferase COMT*, além de avaliar qualidade de vida relacionada a saúde bucal e características clínicas e cirúrgicas. **Materiais e Métodos:** Foram incluídos 209 participantes, entre 18 e 64 anos, atendidos no serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-faciais da Universidade Federal do Paraná, durante o período de 11 meses. O desconforto cirúrgico foi avaliado através do questionário validado de auto percepção de cirurgia bucal (QCirDental), aplicado num único momento, logo após o término da cirurgia para remoção de terceiros molares. Variáveis individuais (sexo, idade, peso, altura) e referentes ao procedimento cirúrgico (experiência do cirurgião, tempo de duração do procedimento cirúrgico, número de dentes removidos, classificação radiográfica dos dentes removidos) também foram avaliados. A qualidade de vida relacionada a saúde bucal foi avaliada através do instrumento validado Oral Health Impact Profile – 14 (OHIP-14). O DNA genômico do participante foi coletado através de raspagem da mucosa jugal. Dois polimorfismos do gene *FKBP5* (*rs3800373* e *rs1360780*), além de dois polimorfismos do gene *SCL6A4* (*rs1042173* e *rs81334*) e um polimorfismo do gene *COMT* (*rs174675*) foram genotipados pela técnica de reação da cadeia em polimerase. Os dados foram submetidos a análise estatística, através do software SPSS 2.1.0. Foi adotado nível de significância de 5%, a variável percepção de desconforto apresentou distribuição não normal a partir do teste Kolgomorov-Smirnov, por isso os dados foram representados por mediana, mínimo e máximo. As variáveis independentes foram dicotomizadas pelas suas respectivas medianas, sendo utilizado teste U de Mann-Whitney e Kruskal Wallis. A distribuição dos genótipos foi avaliada nos modelos aditivo, dominante e recessivo. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliado pelo teste do qui-quadrado. Para a correlação entre qualidade de vida e intensidade de desconforto cirúrgico percebido pelo indivíduo foi utilizado teste de correlação de Spearman. **Resultados:** A mediana do desconforto cirúrgico encontrada nesse estudo foi de 1,40. Foi observado que as mulheres apresentaram maior intensidade de desconforto associado a remoção cirúrgica de terceiros molares quando comparadas aos homens ( $p = 0,001$ ), assim como pessoas com maior peso corporal ( $p = 0,004$ ). Não foi observada associação entre variáveis inerentes ao procedimento cirúrgico com o desconforto. No modelo recessivo, o marcador *rs3800373* foi associado a uma maior intensidade de percepção de desconforto cirúrgico ( $p = 0,026$ ), não foi encontrada associação entre os genes *SLC6A4* e *COMT* com maior intensidade de percepção do desconforto cirúrgico. Não foi verificada correlação entre qualidade de vida e intensidade de desconforto cirúrgico percebida pelo paciente. **Conclusão:** Mulheres, indivíduos com maior peso corporal e com genótipo AA para o marcador *rs3800373* reportaram maior intensidade de percepção de desconforto associado a cirurgia para remoção cirúrgica dos terceiros molares.

Palavras-Chave: 1.Cirurgia bucal. 2.Terceiro Molar. 3.Dor. 4.Qualidade de Vida.  
5.Polimorfismos Genéticos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Surgical removal of third molars is one of the most commonly performed oral surgery procedures. To date, few studies have focused on patient-centered outcome regarding perceived discomfort during removal of third molars at the immediate postoperative or postoperative period. Measuring the discomfort perceived by individuals is a difficult task, since it is a multifactorial characteristic of complex origin and may be influenced by surgical variables, clinical characteristics and genetic polymorphisms. **Objective:** This observational cross-sectional study was conducted to quantify the surgical discomfort perceived by the individual undergoing third molar removal, to evaluate FKBP Prolyl Isomerase 5 - FKBP5, Family Solute Carrier 6 Member 4 - SCL6A4 and Catechol -O gene polymorphisms - COMT methyltransferase, in addition to assessing oral health-related quality of life and clinical and surgical characteristics. **MATERIALS AND METHODS:** Twenty-nine participants, aged between 18 and 64 years old, attended at the Buccomaxillofacial Surgery and Traumatology service of the Federal University of Paraná during 11 months. Surgical discomfort was assessed using the validated oral surgery self-perception questionnaire (QCirDental), which was applied in a single moment, immediately after the surgery to remove third molars. Individual variables (gender, age, weight, height) and related to the surgical procedure (surgeon's experience, duration of the surgical procedure, number of teeth removed, radiographic classification of teeth removed) were also evaluated. Oral health-related quality of life was assessed using the validated Oral Health Impact Profile - 14 (OHIP-14). The participant's genomic DNA was collected by scraping the jugal mucosa. Two FKBP5 gene polymorphisms (*rs3800373* and *rs1360780*), two SCL6A4 gene polymorphisms (*rs1042173* and *rs81334*) and one COMT gene polymorphism (*rs174675*) were genotyped by the polymerase chain reaction technique. Data were subjected to statistical analysis using the SPSS 2.1.0 software. A significance level of 5% was adopted; the variable perception of discomfort presented a non-normal distribution from the Kolmogorov-Smirnov test, so the data were represented by median, minimum and maximum. Independent variables were dichotomized by their respective medians, using the Mann-Whitney and Kruskal Wallis U test. Genotype distribution was evaluated in additive, dominant and recessive models. Hardy-Weinberg equilibrium was evaluated by the chi-square test. For the correlation between quality of life and intensity of surgical discomfort perceived by the individual was used Spearman's correlation test. **Results:** The median of surgical discomfort found in this study was 1.40. It was observed that women had higher intensity of discomfort associated with surgical removal of third molars when compared to men ( $p = 0.001$ ), as well as people with higher body weight ( $p = 0.004$ ). There was no association between variables inherent to the surgical procedure and discomfort. In the recessive model, the marker *rs3800373* was associated with a higher intensity of perception of surgical discomfort ( $p = 0.026$ ). No association was found between the SCL6A4 and COMT genes with higher intensity of perception of surgical discomfort. There was no correlation between quality of life and intensity of surgical discomfort perceived by the patient. **Conclusion:** Women, individuals with higher body weight and AA genotype for the *rs3800373* marker reported higher intensity of perceived discomfort associated with surgery for surgical removal of third molars.

**Keywords:** 1.Oral, Surgery. 2Molar, Third. 3.Pain. 4.Quality of Life. 5.Polymorphism Genetic.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – CLASSIFICAÇÃO DE WINTER.....	4
FIGURA 2 – CLASSIFICAÇÃO DE PELL & GREGORY.....	4
FIGURA 3 – IDEOGRAMA CROMOSSOMO 6.....	7
FIGURA 4 – LOCALIZAÇÃO DO GENE <i>FKBP5</i> .....	7
FIGURA 5 – IDEOGRAMA CROMOSSOMO 17.....	8
FIGURA 6 – LOCALIZAÇÃO DO GENE <i>SLC6A4</i> .....	9
FIGURA 7 – IDEOGRAMA CROMOSSOMO 22.....	10
FIGURA 8 – LOCALIZAÇÃO DO GENE <i>COMT</i> .....	10

## LISTA DE SIGLAS

BIOS-Q	Burdens in Oral Surgery Questionnaire
BiPD-Q	Burdens in Prosthetic Dentistry Questionnaire
QCirDental	Questionário de auto percepção de cirurgia bucal
<i>FKBP5</i>	<i>FKBP Prolyl Isomerase 5</i>
OHRQoL	Qualidade de vida relacionada a saúde bucal
OHIP-14	<i>Oral Health Impact Profile-14</i>
<i>SLC6A4</i>	Portador de Solute Família 6 membro 4
<i>5-HTT</i>	<i>Transportador de soluto família 6 membro 4</i>
<i>COMT</i>	<i>Catecol-O-Metiltransferase</i>
UFPR	Universidade Federal do Paraná
IMC	Índice de Massa Corporal
R1	Primeiro ano da residência
R2	Segundo ano da residência
R3	Terceiro ano da residência
SPSS	<i>Statistical Packger for Social Science</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>1</b>
1.1	PERCEPÇÃO DO PACIENTE SOBRE A CIRURGIA PARA REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TERCEIROS MOLARES.....	1
1.2	VARIÁVEIS PREDITORAS DE DIFICULDADE CIRÚRGICA PARA REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TERCEIROS MOLARES.....	2
1.3	QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TERCEIROS MOLARES.....	5
1.4	GENES SELECIONADOS PARA ESTUDO .....	6
1.4.1	O PAPEL DO <i>FKBP5</i> .....	6
1.4.2	O PAPEL DO <i>SCL6A4</i> .....	8
1.4.3	O PAPEL DO <i>COMT</i> .....	9
1.4.4	JUSTIFICATIVA DE ESCOLHA DOS GENES.....	10
1.5	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	10
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
<b>3.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
3.1	DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA.....	13
3.2	INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	13
3.2.1	QCirDental.....	13
3.2.2	FICHA ANAMNESE.....	14
3.2.3	OHIP-14.....	15
3.3	COLETA MATERIAL GENÉTICO.....	15
3.3.1	QUANTIFICAÇÃO DO DNA.....	16
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	16
<b>4.</b>	<b>ARTIGO: SURGICAL DISCOMFORT IN PATIENTS SUBMITTED TO THIRD MOLARS SURGERY: EVALUATION OF INDIVIDUAL, CLINICAL AND GENETIC FACTORS.....</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>
	<b>ANEXO 1: NORMAS DA REVISTA.....</b>	<b>44</b>
	<b>ANEXO 2: CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>57</b>
	<b>ANEXO 3: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>64</b>

<b>ANEXO 4: INSTRUMENTO QCirDental.....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO 5 FICHA ANAMNESE.....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO 6: INSTRUMENTO OHIP-14.....</b>	<b>68</b>

## 1.INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 PERCEPÇÃO DO PACIENTE SOBRE A CIRURGIA PARA REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TERCEIROS MOLARES

A remoção cirúrgica de terceiros molares é um dos procedimentos de cirurgia bucal mais comumente realizados. Até o momento, poucos estudos se dedicaram a avaliar a percepção do paciente sobre o procedimento no momento transcirúrgico ou pós-operatório imediato, sendo essa uma característica de importante observação, pois dessa maneira, podemos identificar os principais fatores que estão associados ao incomodo nos pacientes durante o procedimento cirúrgico e, assim podemos lançar mão de alternativas para confortar os pacientes, diminuindo a ansiedade e, dessa maneira os sinais vitais.

Nas ultimas décadas a perspectiva do paciente como um critério de qualidade do tratamento, tornou-se cada vez mais relevante (Bullinger M, 2002), servindo como um indicador de qualidade dos resultados do tratamento (Koller M, 2003; Allen PF, 2003). Contudo, é mais comum encontrarmos instrumentos de medida desenvolvidos para esse fim na área médica. Na odontologia existem apenas três instrumentos desenvolvidos para avaliar a perspectiva do paciente sobre o tratamento recebido, o Burdens in Oral Surgery Questionnaire (BIOS-Q), o Burdens in Prosthetic Dentistry Questionnaire (BiPD-Q) e o Questionário de auto percepção de cirurgia bucal (QCirDental) (Reissmann DR et al., 2013; Reissmann DR et al., 2013; Bortoluzzi MC et al., 2018).

No contexto da cirurgia bucal existem apenas dois instrumentos disponíveis na literatura que são destinados a avaliar a perspectiva do paciente na percepção da qualidade do processo da intervenção no momento transoperatório e pós-operatório imediato, o QCirDental e o BIOS-Q.

O QCirDental é composto por 20 questões relacionadas a percepção do paciente em relação as sensações desagradáveis e os desconfortos relacionados a remoção cirúrgica dentária. O instrumento considera estado de tensão, angústia, percepções sobre a privacidade, o ambiente em que a remoção cirúrgica dentária foi realizada e questões relacionadas a perda dentária (Bortoluzzi MC et al., 2018). O BIOS-Q foca no momento transoperatório e é composto por 16 questões incluindo sete perguntas relacionadas a anestesia, cinco sobre pressões e vibração e uma questão para barulhos, gosto, dor e tempo cirúrgico (Reissmann DR et al., 2013).



A importância do uso de um instrumento de medida que avalie as percepções, incômodos e sensações do paciente durante o procedimento cirúrgico bucal se traduz na viável alternativa de avaliação da qualidade de cuidados e serviços oferecidos, gerando assim condições de reconhecer e identificar indivíduos mais vulneráveis com o intuito de melhor orientar o conjunto total de ações preventivas e protetoras aos pacientes (Bortoluzzi MC et al., 2018).

## 1.2 VARIÁVEIS PREDITORAS DE DIFICULDADE PARA REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TERCEIROS MOLARES

Historicamente a tentativa de prever a dificuldade da remoção cirúrgica de terceiros molares na perspectiva do profissional, baseou-se exclusivamente em fatores radiográficos (Macgregor AJ, 1976; Hooley JR, 1983). Contudo, evidências sugerem associação de uma série de variáveis clínicas e individuais que influenciam na dificuldade de remoção cirúrgica de terceiros molares (Renton T, 2001; Yuasa H, 2002; Benediktsdóttir IS, 2004; Susarla SM, 2004; Susarla SM, 2005; Gbotolorun OM, 2007). Sendo elas: idade (Renton T, 2001), peso corporal (Renton T, 2001), experiência do cirurgião (Benediktsdottir IS, et al., 2004), tempo de duração do procedimento cirúrgico (Benediktsdottir IS, et al., 2004). Ademais, há evidências de que o sexo feminino (fillingim RB et al., 2009), a realização de retalho cirúrgico (Bortoluzzi MC, et al., 2018) e a necessidade de repetidas complementações da anestesia (Bortoluzzi MC, et al., 2018) são características associadas a maior intensidade de percepção de desconforto relatadas pelos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Em revisão sistemática sobre as principais variáveis capazes de prever dificuldade cirúrgica, Akadiri et al., 2009 cita que a idade deve ser considerada o principal fator individual a ser considerado. Profundidade de impactação, angulação e morfologia da raiz, além de experiência do cirurgião, tecido de impactação (tecido mole ou tecido ósseo) e número de dentes extraídos num mesmo procedimento cirúrgico são outras características importantes.

Susarla et al., 2005 realizaram um estudo onde por meio de questionário subjetivo desenvolvido pela equipe de pesquisadores, objetivando verificar quais eram as variáveis que os cirurgiões dentistas consideravam mais importantes no momento de determinar a dificuldade para remoção cirúrgica de terceiros molares. Foi constatado nesse estudo que os cirurgiões consideram as variáveis individuais como

sexo, etnia, índice de massa corporal, abertura bucal e flexibilidade da bochecha menos importantes do que as variáveis radiográficas e as variáveis operatórias. Nesse estudo, todos os cirurgiões consideraram que a experiência cirúrgica é o fator mais importante na determinação da dificuldade de uma cirurgia para remoção de terceiros molares.

No estudo em questão consideramos a avaliação de características radiográficas (classificação de Winter e classificação de Pell & Gregory), clínicas (sexo, idade, peso, altura), cirúrgicas (experiência do cirurgião, tempo de duração do procedimento cirúrgico, número de dentes extraídos) e, genéticas, por meio da análise de polimorfismos do gene *FKBP Prolyl Isomerase 5 (FKBP5)*, Portador de Solutos Família 6 Membro 4 (*SLC6A4*) e Catecol-O-Metiltransferase (*COMT*). Além de avaliarmos a qualidade de vida relacionada a saúde bucal.

As classificações de terceiros molares são amplamente utilizadas para tentar prever o nível de dificuldade cirúrgica do dente em questão, sendo realizadas por meio de sua localização espacial (mostrada radiograficamente). As classificações de Winter e de Pell & Gregory são amplamente utilizadas e consagradas na literatura (Hupp JRE, 6 Ed, 2015).

A classificação de *Winter* (FIGURA 1), determina a angulação do longo eixo do terceiro molar impactado com relação ao longo eixo do segundo molar adjacente, classificando os dentes em: mesioangular, vertical, horizontal e distoangular.

A classificação de *Pell & Gregory* (FIGURA 2) para terceiros molares inferiores considera a relação do terceiro molar inferior com a borda anterior do ramo mandibular, sendo que o dente pode ser classificado em classe I, classe II ou classe III. Se o diâmetro mesiodistal da coroa estiver completamente anterior a borda do ramo da mandíbula, é uma relação de classe I. Se o dente estiver posicionado posteriormente, fazendo com que metade esteja coberta pelo ramo, a relação do dente com o ramo é classe II. A relação de classe III ocorre quando o dente se localiza completamente dentro do ramo mandibular. Esta classificação avalia ainda, a relação do terceiro molar inferior com o plano oclusal, analisando a profundidade do dente incluso quando comparado com a altura do segundo molar adjacente, podendo ser classificado em classes A, B ou C. Uma impactação de classe A é aquela em que a superfície oclusal do dente impactado é no nível ou próximo ao nível do plano oclusal do segundo molar, uma impactação de classe B diz respeito a um dente impactado com a superfície oclusal entre o plano oclusal e a linha cervical do segundo molar e a

impactação de classe C é aquela na qual a superfície oclusal dos dentes impactados está abaixo da linha cervical do segundo molar. A relação do plano oclusal com a altura do segundo molar adjacente também pode ser utilizada para terceiros molares superiores.

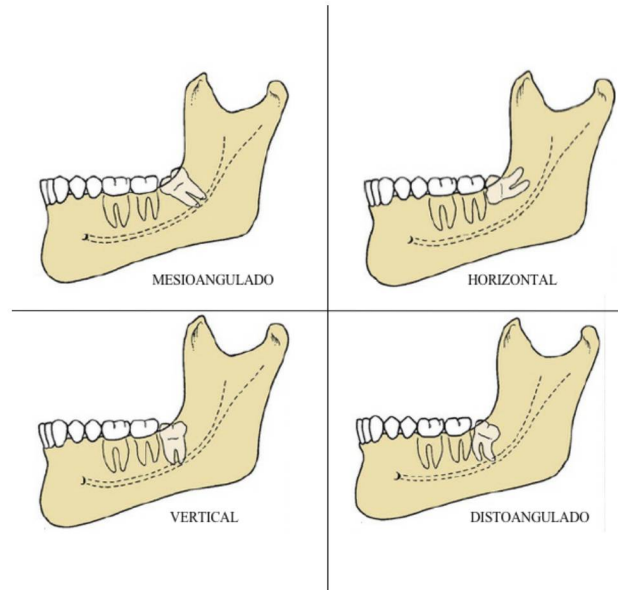


Figura 1 – Classificação da posição dos terceiros molares segundo Winter (Adaptada de Hupp et al., 2015) Fonte: Hupp JRE, Edward T, Myron R. Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea. Elsevier, editor. Rio de Janeiro. 2015.

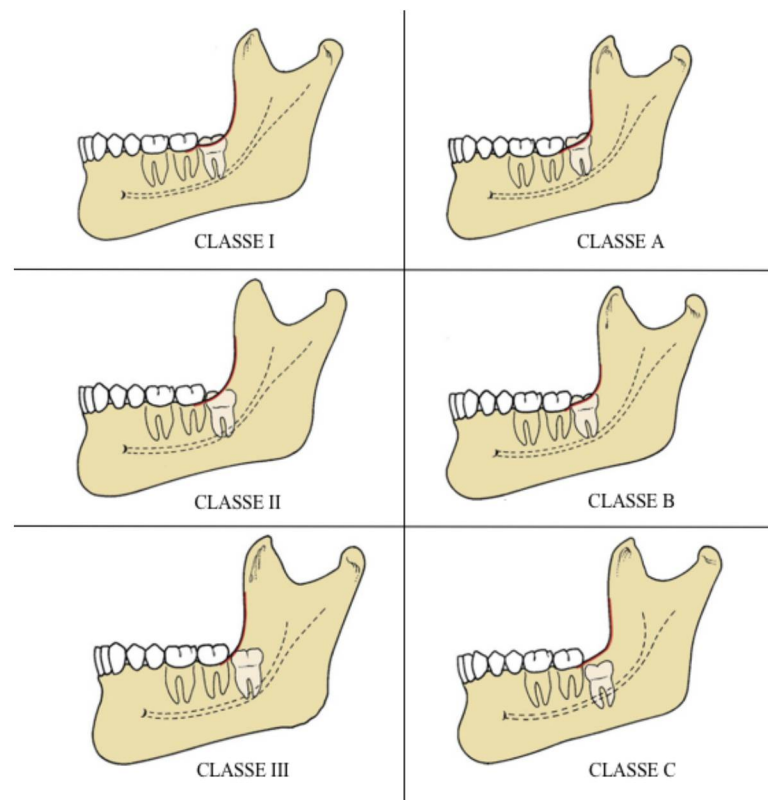


Figura 2 - Classificação da posição dos terceiros molares segundo Pell & Gregory. Fonte: Hupp JRE, Edward T, Myron R. Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea. Elsevier, editor. Rio de Janeiro. 2015.

### 1.3 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A REMOÇÃO CIRÚRGICA DE TERCEIROS MOLARES

A ideia de avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde bucal (OHRQoL) advém do impacto que as condições bucais possuem nas atividades do dia a dia, na qualidade de vida e no bem-estar do indivíduo (Locker D, 2002). A remoção cirúrgica de terceiros molares é uma das intervenções mais frequentes em cirurgia bucal (Eklund AS, 2001). Cárie dentária, dor e doença periodontal são alguns dos motivos que levam a remoção cirúrgica dentária (Savin J, 1997; Shafer DM, 1999; Sancho-Puchades M, 2002), porém de todas as indicações, a pericoronarite é a razão mais frequente (Lopes V, 1995). Não há consenso na literatura sobre a remoção cirúrgica de terceiros molares de maneira profilática (Avellaneda-Gimeno V, 2017).

A expectativa de dor advinda da remoção cirúrgica de terceiros molares é relativamente alta, devido aos danos a gengiva e maxilares (Van Wijk A, 2009), além disso é comum a ocorrência de complicações pós-operatórias como trismo, inchaço (Zandi M, 2016), sensibilidade e alveolite (Sursala SM, 2004). Por isso, quando se procura estudar a OHRQoL em relação aos terceiros molares, muitos estudos se propõem a verificá-la no período posterior a remoção cirúrgica de terceiros molares.

Há evidência de que no pós-operatório imediato de remoção cirúrgica de terceiros molares ocorre impacto negativo da qualidade de vida, contudo isso reflete em uma melhora da saúde bucal a médio e longo prazo, especialmente nos casos em que se observa pericoronarite anterior ao procedimento cirúrgico (McGrath C, 2003).

O *Oral Health Impact Profile* (OHIP) foi desenvolvido por Slade e Spencer na Austrália, em 1994, baseado no modelo conceitual de Locker, derivado da Classificação Internacional de Deficiências, Incapacidades e Desvantagens da Organização Mundial de Saúde (Dujoncquoy et al., 2010; Bayran et al., 2014; Baherimoghaddam et al., 2016). Já o OHIP-14, uma versão mais simplificada do OHIP-49, foi publicado por Slade em 1997. O OHIP-14 avalia o impacto das disfunções orais e modalidades de tratamento na saúde bucal relacionada a qualidade de vida (OHRQoL) relacionando limitações funcionais, dor física e desconforto psicológico (Esperão et al., 2010). Locker, descreve as sete dimensões da saúde bucal relacionada a OHRQoL como: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, deficiência física, deficiência psicológica, incapacidade social e deficiência social.

## 1.4 GENES SELECIONADOS PARA ESTUDO

Os genes são unidades estruturais de DNA (ácido desoxirribonucleico), compostos por sequências de nucleotídeos. Variações nessas sequências que ocorrem na população de forma estável, e que são encontradas com frequência de 1% ou mais, são denominados polimorfismos genéticos. Os polimorfismos são responsáveis pela variabilidade dos indivíduos (Balasubramanian SP, et al., 2004)

### 1.4.1 *FKBP5*

*FKBP5* (*FKBP Prolyl Isomerase 5*) codifica uma proteína da família da imunofilina, que desempenha um papel na imunorregulação e nos processos celulares biológicos que envolvem o enrolamento e o transporte de proteínas. Esta proteína codificada é uma prolil isomerase cis-trans que se liga aos imunossupressores FK506 e rapamicina. Acredita-se que medeia a inibição da calcineurina. Também interage funcionalmente com complexos de receptores de progesterona hetero-oligoméricos maduros, juntamente com a proteína de choque térmico de 90 kDa e a proteína P23. Doenças especialmente relacionadas ao gene, incluem Transtorno Depressivo Maior e Transtorno de Estresse Pós-Traumático ([www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/2289/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/2289/)).

O gene *FKBP5* está localizado no braço curto do cromossomo 6 na posição 6p21.31, incluindo 10 exons codificadores. Os marcadores *rs3800373*, *rs9296158*, *rs1360780*, *rs9470080* e *rs4713916* do gene *FKBP5* já foram investigados em estudos acerca de desordens depressivas ou episódios suicidas (Hernández-Diaz Y et al., 2019), desordem da personalidade borderline (Amad A et al., 2019) e eventos traumáticos da vida (Hawn SE et al., 2019).

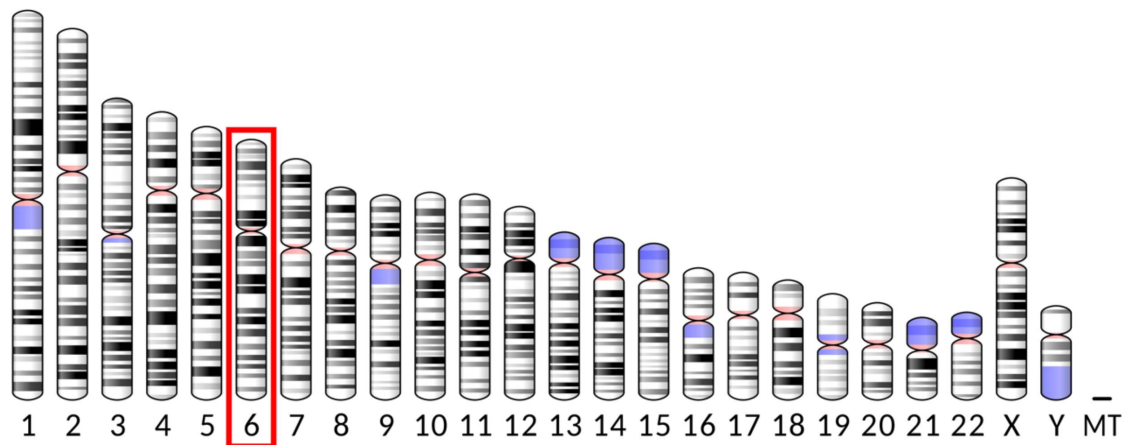


Figura 3 – Ideograma do cromossomo 6

[https://upload.wikimedia.org/wikimedia/commons/thumb/9/9b/Human\\_chromosome\\_6\\_ideogram.svg](https://upload.wikimedia.org/wikimedia/commons/thumb/9/9b/Human_chromosome_6_ideogram.svg)

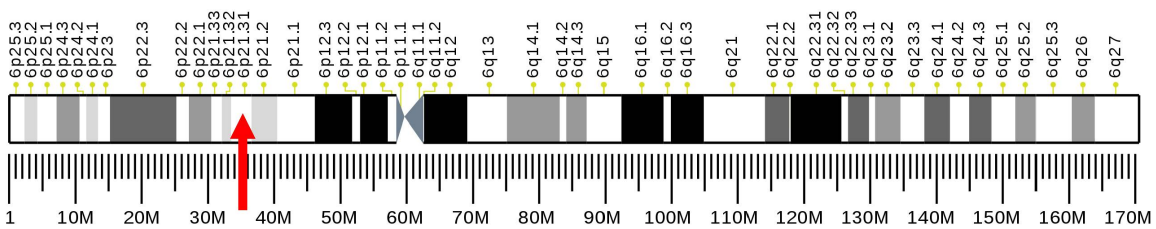


Figura 4 – Localização do gene *FKBP5*

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/9b/Human\\_chromosome\\_6\\_ideogram.svg/2560px-Human\\_chromosome\\_6\\_ideogram.svg.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/9b/Human_chromosome_6_ideogram.svg/2560px-Human_chromosome_6_ideogram.svg.png)

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) regulador do hormônio do estresse tem sido implicado na causalidade, bem como no tratamento da depressão (Binder et al., 2004). Para investigar uma possível associação entre genes reguladores do eixo HPA e resposta a antidepressivos e susceptibilidade à depressão, Binder et al., 2004 genotiparam polimorfismos em 8 genes em indivíduos deprimidos e controles pareados. Eles encontraram associações significativas de resposta a antidepressivos e a recorrência de episódios depressivos com polimorfismos no gene *FKBP5*. Além disso foram associados ao aumento da expressão da proteína *FKBP5* intracelular, o que desencadeia mudanças adaptativas no receptor de glicocorticoide e, assim, a regulação do eixo HPA. Binder et al., 2004 propuseram que as alterações dependentes de *FKBP5* na regulação do eixo HPA poderiam estar relacionadas à resposta mais rápida ao tratamento com antidepressivos e ao aumento da recorrência de episódios depressivos observados no grupo de indivíduos deprimidos. Essas descobertas apoiaram um papel central dos genes que regulam o eixo HPA na causalidade da depressão e no mecanismo de ação dos antidepressivos (<https://omim.org/entry/602623>).

Binder et al., 2014 estudando o polimorfismo *rs1360780* no gene *FKBP5* em indivíduos com transtorno depressivo maior e controles pareados, descobriram que

indivíduos com genótipo TT têm mais episódios depressivos ao longo da vida e resposta mais rápida aos antidepressivos.

#### 1.4.2 *SLC6A4*

O *SLC6A4* (Portador de Soluto Família 6 membro 4) é um gene que codifica a proteína 5-HTT, transportadora de serotonina dependente de sódio e transportadora de soluto família 6 membro 4. O gene possui sua função principal no sistema nervoso central envolvendo a regulação da sinalização serotoninérgica via transporte de moléculas de serotonina da fenda sináptica de volta ao terminal pré-sináptico para reutilização. Desempenha papel fundamental na mediação da regulação da disponibilidade de serotonina para outros receptores de sistemas serotoninérgicos. Termina a ação da serotonina e recicla de forma dependente do sódio. A proteína transportada por esse gene é alvo de estimulantes psicomotores, tais como anfetaminas e cocaína e, além disso de muitos medicamentos antidepressivos do SSRI (Inibidor seletivo da receptação de serotonina) e da classe dos antidepressivos tricíclicos. (<https://www.omim.org/entry/182138?search=slc6a4&highlight=slc6a4>)

O *SLC6A4* é encontrado no braço longo do cromossomo 17, na localização 17q11,1-p12. Estudos de associação genética molecular forneceram evidências para as contribuições genéticas do *SLC6A4* para o TOC (Bloch et al., 2008); (Hu et al., 2006); (Lin, 2007); (Voyiaziakis et al., 2011). Além de polimorfismos nesse gene terem sido previamente associados com transtorno de ansiedade (Gottschalk M, Domschke K, 2017); (Lindstedt F et al., 2011) e com condições dolorosas (Lindstedt F et al., 2011).

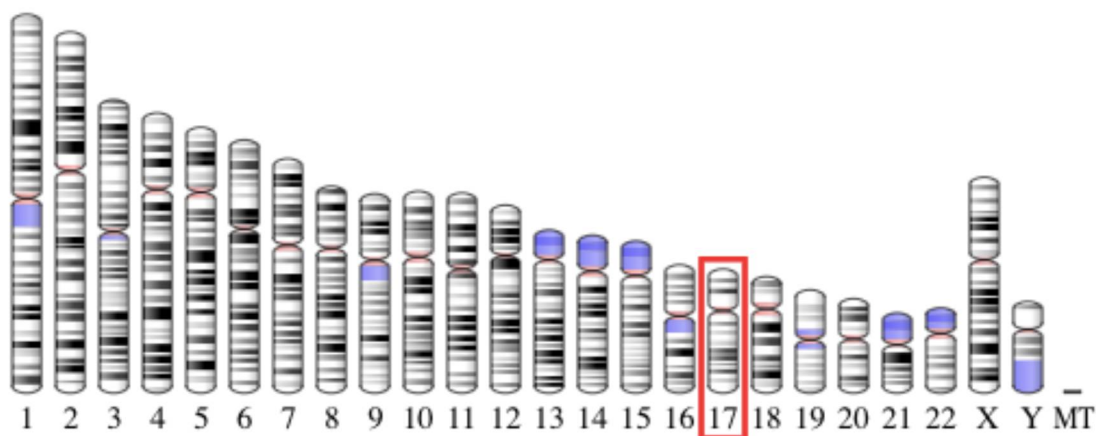


Figura 5 – Ideograma do cromossomo 17

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c7/Human\\_chromosome\\_17.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c7/Human_chromosome_17.svg)

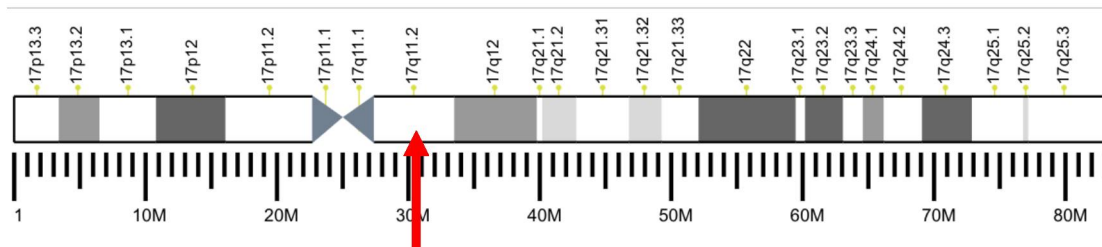


Figura 6 – Localização do gene *SLC6A4*

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c7/Human\\_chromosome\\_17\\_ideogram.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c7/Human_chromosome_17_ideogram.svg)

### 1.4.3 *COMT*

A catecol-O-metiltransferase (*COMT*) é uma das principais enzimas envolvidas na degradação metabólica de catecolaminas. (Gogos, J 1998) Responsável pela transferência de um grupo metila da S-adenosilmetionina para catecolaminas, incluindo os neurotransmissores dopamina, epinefrina e norepinefrina. (Chen, J 2005) Esta O-metilação resulta em uma das principais vias de degradação dos transmissores de catecolaminas. Além de seu papel no metabolismo de substâncias endógenas, a *COMT* é importante no metabolismo de drogas catecol utilizadas no tratamento da hipertensão, asma e doença de Parkinson. (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=COMT&keywords=comt>).

A *COMT* é encontrada no braço longo do cromossomo 22, na posição 22q11.21. Doenças associadas com *COMT* são o TOC (Karayiorgou et al., 1999). Além da esquizofrenia, devido ao papel da *COMT* no metabolismo da dopamina e à localização do gene, estudos anteriores apontam essa associação. (Shifman, S et al., 2002). Ademais, *COMT* é associada com condições dolorosas (Michelotti A et al., 2014).



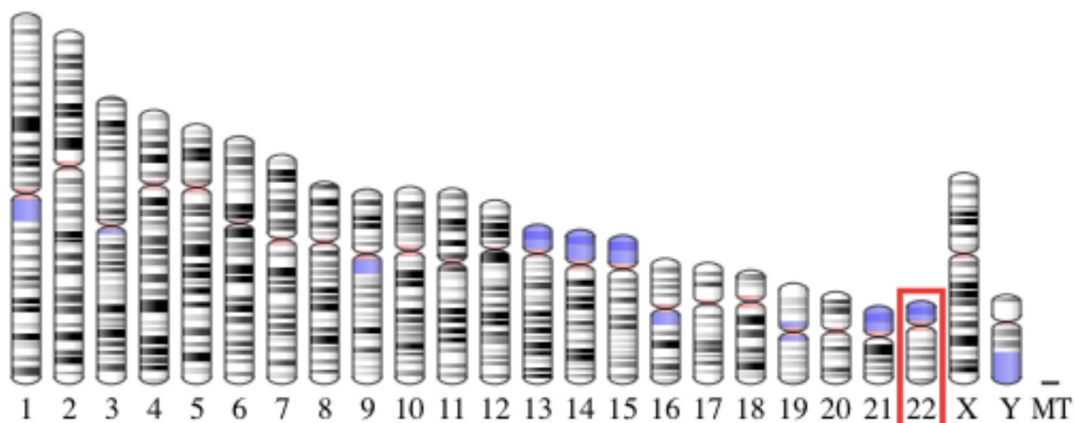


Figura 7 – Ideograma do cromossomo 22

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c7/Human\\_chromosome\\_22.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c7/Human_chromosome_22.svg)

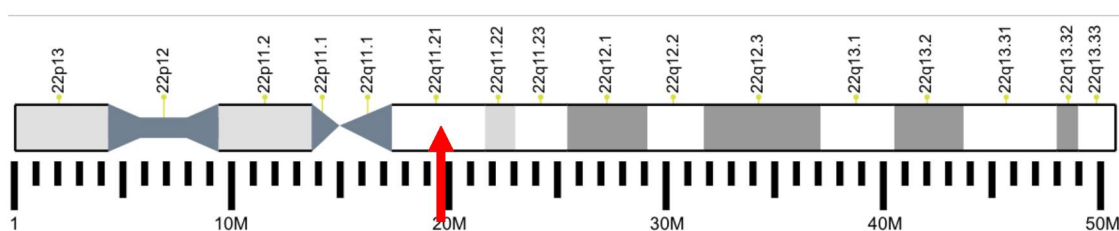


Figura 8 – Localização do gene *COMT*

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c7/Human\\_chromosome\\_22\\_ideogram.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c7/Human_chromosome_22_ideogram.svg)

#### 1.4.4 JUSTIFICATIVA ESCOLHA DOS GENES

Os genes *FKBP5*, *COMT* e *SLC6A4* foram selecionados devido a possibilidade de que polimorfismos genéticos possam atuar como fatores mediadores em relação a maior intensidade de desconforto cirúrgico relatado pelos pacientes. Esses genes foram escolhidos especificamente pelas associações anteriores com transtorno pós-traumático (*FKBP5*), condições dolorosas (*COMT* e *SLC6A4*) e ansiedade (*COMT* e *SLC6A4*).

#### 1.5 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Estudos centrados na percepção do indivíduo acerca do procedimento odontológico ao qual ele foi exposto são escassos. Acreditamos que a intensidade da percepção do desconforto relatada pelo paciente seja uma característica multifatorial. Ao nosso conhecimento, esse foi o primeiro estudo envolvendo a avaliação de características individuais, cirúrgicas e genéticas candidatas a associação com a intensidade da percepção de desconforto relacionado a remoção de terceiros molares.

Conhecer os principais fatores que influenciam na intensidade de percepção do indivíduo frente ao procedimento cirúrgico ao qual ele foi exposto fornece meios para que o cirurgião dentista possa otimizar o tratamento cirúrgico dentário.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Avaliar a intensidade da percepção do desconforto cirúrgico percebido pelo participante do estudo submetido a remoção de terceiros molares.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Quantificar o desconforto cirúrgico reportado pelo indivíduo que passou por remoção cirúrgica de terceiros molares.
- Avaliar os fatores clínicos e cirúrgicos associados ao desconforto.
- Avaliar a OHRQoL em indivíduos que serão submetidos a remoção cirúrgica dos terceiros molares.
- Investigar se polimorfismos associados ao gene *FKBP5* estão associados a percepção de desconforto cirúrgico.
- Verificar se polimorfismos associados ao gene *COMT* estão associados a percepção de desconforto cirúrgico.
- Verificar se polimorfismos associados ao gene *SLC6A4* estão associados a percepção de desconforto cirúrgico.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRA

Este estudo contou com apreciação e aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná (UFPR) sob parecer CAAE 73771917.5.0000.0102 (ANEXO 2) e caracteriza-se por ser um estudo transversal observacional. O estudo foi conduzido durante o período de fevereiro a dezembro de 2018 e incluiu 209 pacientes atendidos na disciplina de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais II do Curso de Odontologia da UFPR, que possuíam indicação para remoção cirúrgica de terceiros molares e que aceitaram participar da pesquisa. Todos os participantes receberam as informações referentes a pesquisa, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 3), através do qual foram explicados os objetivos e justificativas para a realização do estudo, assim como os benefícios e os riscos aos quais os participantes estariam expostos. Os critérios de inclusão foram: Ser maior de 18 anos e passar por remoção cirúrgica de terceiros molares no serviço de cirurgia e traumatologia buco-maxilo-faciais da UFPR. Adotou-se como critérios de exclusão: Indivíduos com doenças neurológicas, pessoas sindrômicas e pessoas que houvessem usado ansiolítico antes da cirurgia para remoção cirúrgica de terceiros molares.

#### 3.2 INSTRUMENTOS UTILIZADOS

##### 3.2.1 QCIRDENTAL

Utilizamos o instrumento **QCirDental** (ANEXO 4), que se trata de um questionário aplicado logo após a cirurgia dento-alveolar ter sido realizada, tendo como objetivo quantificar os impactos negativos e desconfortos associados ao procedimento cirúrgico no período trans e pós-operatório imediato. O instrumento utilizado contém 20 perguntas que devem ser respondidas numa escala de 0 (zero) a 10 (dez), sendo que o valor zero representa nenhum incômodo durante a cirurgia, e o valor dez indica muito incômodo/ incômodo demais/ um absurdo. Portanto, quanto maior o valor obtido, maior o desconforto sentido durante o procedimento e período pós-operatório imediato. O impacto total pode ser medido através da soma geral dos

itens ou a soma total dos itens divididos pelo número de perguntas, sendo que, nesse último caso, obtém-se a percepção de desconforto numa escala de 0-10. A entrevista foi realizada imediatamente ao fim da cirurgia, com o objetivo de conhecer a intensidade do desconforto do procedimento cirúrgico, ela foi conduzida pelos pesquisadores, previamente treinados para tal atividade. Nesse momento o cirurgião e seu auxiliar se ausentavam do local da entrevista, dando oportunidade para que o paciente respondesse com maior sinceridade sobre a sua percepção da cirurgia. Nesse estudo foi utilizado o método de soma total dos itens dividido pelo número de perguntas. Os indivíduos que pontuaram zero para todas as questões foram considerados sem desconforto e aqueles que obtiveram o número um ou maior foram considerados como pacientes que sentiram alguma intensidade de desconforto.

### 3.2.2 FICHA ANAMNESE

#### DADOS CLÍNICOS

A equipe de pesquisadores construiu uma ficha anamnésica objetiva (ANEXO 5) com o intuito de coletar os seguintes dados sociodemográficos: **Sexo** (feminino ou masculino); **Idade** (Dicotomizada pela mediana  $\geq 23$  ou  $< 23$  anos); **Peso** (Dicotomizado pela mediana  $\geq 68$ kg ou  $< 68$ kg); **Altura** (Dicotomizada pela mediana  $\geq 1,68$ m ou  $< 1,68$ m) e **Índice de Massa Corporal** (Dicotomizado pela mediana  $\geq 23$  ou  $< 23$ ).

#### DADOS CIRÚRGICOS

##### ***Número de dentes removidos cirurgicamente***

***Classificação radiográfica dos dentes removidos cirurgicamente***, realizada por um único pesquisador previamente treinado, foi realizada por meio de radiografias panorâmicas. Inicialmente utilizando a classificação de *Winter*, que determina a angulação do longo eixo do terceiro molar impactado com relação ao longo eixo do segundo molar adjacente, classificando os dentes, por ordem de dificuldade em mesioangular, vertical, horizontal e distoangular. Em adição, foi realizada a associação com a classificação de *Pell & Gregory*. Nesta classificação a avaliação considera a relação do terceiro molar inferior com a borda anterior do ramo,

podendo ser classificado em classe I, II ou III, avalia ainda a relação do terceiro molar inferior com o plano oclusal, analisando a profundidade do dente incluso quando comparado com a altura do segundo molar adjacente, podendo ser classificado em classes A,B ou C. A relação do plano oclusal com a altura do segundo molar adjacente também pode ser utilizada para terceiros molares superiores.

***Tempo de duração do procedimento cirúrgico***, contado em minutos a partir da entrada no centro cirúrgico, até que fosse observada a finalização do procedimento cirúrgico.

***Ano de formação do residente*** que realizou a cirurgia, variável essa que foi dividida em três diferentes opções: Primeiro ano da residência (R1), segundo ano da residência (R2) e terceiro ano da residência (R3), de acordo com o ano em que o residente se encontrasse em sua formação.

Essas variáveis foram coletadas afim de uma possível associação entre variáveis sociodemográficas, grau de instrução, destreza manual do profissional, tempo de duração do procedimento cirúrgico, grau de dificuldade da remoção cirúrgica com os desconfortos relatados pelo paciente ao final do procedimento.

### 3.2.3 OHIP-14

A avaliação da OHQEQoL dos participantes foi feita através do instrumento OHIP-14, na versão validada para o português do Brasil (Oliveira BH; Nadanovsky, P, 2005). O participante da pesquisa era convidado a responder as perguntas referentes ao questionário antes da realização do procedimento cirúrgico, logo ao fim da anamnese. O instrumento OHIP-14 (ANEXO 6), é formado por quatorze questões. O questionário contempla sete dimensões do impacto a ser mensurado: limitação funcional (D1), dor física (D2), desconforto psicológico (D3), incapacidade física (D4), incapacidade psicológica (D5), incapacidade social (D6) e desvantagem social (D7) (Slade, 1997). As respostas são fornecidas de acordo com uma escala, que é codificada como: 0 – nunca, 1 – raramente, 2 – às vezes, 3 - frequentemente e 4 - sempre. Quanto mais alto o valor atribuído pelo respondente, maior é o impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo.

### 3.3 COLETA DO MATERIAL GENÉTICO

O DNA foi coletado a partir das células da mucosa, por meio da solução de bochecho. O indivíduo era instruído a realizar bochecho com solução de glicose a 3% pelo período de 2 minutos (AIDAR, 2007). O pesquisador realizava uma leve raspagem da mucosa jugal com uma espátula de madeira esterilizada. O material genético foi coletado afim de avaliar o polimorfismo genético *FKBP5*, *SLC6A4* e *COMT* que podem influenciar a resposta dos indivíduos em relação as variáveis avaliadas (TREVILATTO PC, 2000).

#### 3.3.1 QUANTIFICAÇÃO DO DNA

O material coletado foi purificado com acetato de amônio a 10 mM e ácido etilenodiaminotetracético a 1 mL (EDTA). Os polimorfismos do *FKBP5*, *SLC6A4* e *COMT* (tabela 1) foram selecionados para a genotipagem, que foi feita usando técnica de PCR em tempo real (Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System), com o uso da tecnologia TaqMan™ (Applied Biosystems).

Tabela 1. Polimorfismos de nucleotídeo único estudados.

Gene	Polimorfismos	Localização	Mudança de Base	Frequência alélica menor/número indivíduos avaliados
<i>FKBP5</i>	<i>rs3800373</i>	6P.21.31	C/A	C=0.32867
	<i>rs1360780</i>		T/C	T=0.33611
				C=0.66389
<i>SLC6A4</i>	<i>rs1042173</i>	17q11.2	A/C	C=0.41885
	<i>rs3813034</i>		A/C	A=581150
				C=0.32867
				A=0.67133
<i>COMT</i>	<i>rs174675</i>	22q11.21	T/C	T=0.32890
				C=0.67110

\*Fonte da informação: dbSNP de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>; <http://gnomr.usc.edu/>.

### 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando o programa *Statistical Packger for Social Science*® (SPSS; version 21.0). A variável dependente foi QCirDental, que foi comparada com as variáveis independentes sexo, idade, peso, altura, IMC, variáveis inerentes ao procedimento cirúrgico para remoção de terceiros molares e variáveis genéticas. O QCirDental apresentou distribuição não normal de acordo com teste de Kolmogorov-Smirnov, por isso os dados foram representados por mediana, mínimo e máximo. A associação entre QCirDental e as variáveis independentes foi analisada por Teste U de Mann-Whitney ou teste Kruskal Wallis, quando haviam mais de dois grupos. Todas as análises inferenciais levaram em consideração um nível de significância quando  $p \leq 0,05$ . As variáveis idade ( $\geq 23$  ou  $< 23$  anos), peso ( $\geq 68\text{kg}$  ou  $< 68\text{kg}$ ), altura ( $\geq 1,68\text{m}$  ou  $\leq 1,69\text{m}$ ), IMC ( $\geq 23$  ou  $< 23$ ) e tempo de cirurgia ( $\geq 50$  minutos ou  $< 50$  minutos) foram dicotomizadas pelas suas respectivas medianas. A correlação entre QCirDental e OHIP-14 foi realizada através do Coeficiente de Correlação de Spearman. Distribuições de genótipo foram avaliadas em modelo aditivo, dominante e recessivo para os genes *FKBP5* e *SLC6A4*, para o gene *COMT* apenas o modelo aditivo foi avaliado pois não haviam indivíduos com genótipo TT. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliado pelo teste de Qui-quadrado.



#### 4. ARTIGO

### **SURGICAL DISCOMFORT IN PATIENTS SUBMITTED TO THIRD MOLARS SURGERY: EVALUATION OF INDIVIDUAL, CLINICAL AND GENETIC FACTORS**

Giselle Emilãine da Silva Reis, DDS<sup>1</sup>; Robson Diego Calixto<sup>2</sup>; Maria Fernanda Pivetta Petinati, DDS, MSc<sup>3</sup>; Juliana Feltrin de Souza<sup>4</sup>; Erika Calvano Kuchler<sup>5</sup>; Delson João da Costa, DDS, MSc, PhD<sup>6</sup>; Daniel Bonotto, DDS, MSc, PhD<sup>7</sup>; Nelson Luis Barbosa Rebellato, DDS, MSc, PhD<sup>8</sup>; Rafaela Scariot, DDS, MSc, PhD<sup>9</sup>

*<sup>1</sup>Department of Stomatology, Federal University of Parana, Curitiba, PR, Brazil, gisellereis@ufpr.br; <sup>2</sup>Department of Stomatology, Federal University of Parana, Curitiba, PR, Brazil, robsonzahaila@hotmail.com ;<sup>3</sup>Positive University, Curitiba, PR, Brazil, mariafernandapetinati@gmail.com; <sup>4</sup>Department of Stomatology, Federal University of Parana, Curitiba, PR, Brazil, julianafeltrin@hotmail.com; <sup>5</sup>Positive University, Curitiba, PR, Brazil, erikacalvano@gmail.com; <sup>6</sup>Department of Stomatology, Federal University of Parana, Curitiba, PR, Brazil, delsoncosta@ufpr.br; <sup>7</sup> Department of Restorative Dentistry, Federal University of Parana, Curitiba, PR, Brazil, danielbonotto@gmail.com; <sup>8</sup>Department of Stomatology, Federal University of Parana, Curitiba, PR, Brazil, rebelato@ufpr.br; <sup>9</sup> Department of Stomatology, Federal University of Parana, Curitiba, PR, Brazil, rafaela\_scariot@yahoo.com.br.*

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the impact of the surgical discomfort perception and the association with clinical variables and polymorphisms associated with the *FKBP5*, *SLC6A4* and *COMT* genes in surgical removal of third molars. **Study design:** A cross-sectional observational study was realized, with a total of 209 participants, aged 18 to 64 years at Federal University of Paraná, during eleven months. The intensity of surgical discomfort was evaluated by the QCirDental questionnaire. Individual data and surgical procedure data were also cataloged. The quality of life related to oral health was evaluated by the Oral Health Impact Profile (OHIP-14) instrument. The DNA was obtained from buccal cells. Five markers of *FKBP5*, *SLC6A4* and *COMT* were genotyped. The data were submitted to statistical analysis, with significance level of 5%. **Results:** It was observed that women presented more discomfort associated with surgical removal of third molars when compared to men ( $p = 0.001$ ), as well as those with higher body weight ( $p = 0.004$ ). In the recessive model, the AA genotype for the marker *rs3800373* was associated with greater surgical discomfort ( $p = 0.026$ ). **Conclusion:** Women, higher body weight and AA genotype individuals for the marker *rs3800373* present greater perception of surgical discomfort associated with removal of the third molars.

**KEYWORDS:** Oral Surgery; Molar, Third; Patient Perception; Quality of Life; Polymorphism Genetic;

## INTRODUCTION

Third molar surgery is a common oral surgery procedure worldwide <sup>1</sup>. Some studies have proposed to investigate which clinical and radiographic factors may predict surgical difficulty or predict postoperative complications of third molar removal from the professional's conception <sup>2-5</sup>. However, the patient's perspective at the transoperative moment, is still poorly explored <sup>6</sup>. In addition, it is important that evaluations are performed to know what steps of surgery for surgical removal of third molars are more related to discomfort reporting, so that optimization measures can be employed.

The QCirDental instrument <sup>7</sup> is designed to evaluate the patient's perspective on the perception of the quality of the intervention procedure in oral surgery at the immediate transoperative and postoperative moments. It consists of 20 questions related to the patient's perception regarding the unpleasant sensations and discomforts related to dental surgical removal, considers state of tension, distress, perceptions about privacy, the environment in which the surgical removal of teeth was performed and issues related to tooth loss. The importance of using a measuring instrument that evaluates the patient's perceptions, discomforts and sensations during the oral surgical procedure translates into the viable evaluation alternative to the quality of care and services offered <sup>7</sup>, as well as establish strategies to decrease anxiety and complications during surgery. The main difference between the instrument validation article and our study is that they used the questionnaire in any dental surgery, excluding cases of included third molars and we used the instrument only in third molar surgeries.

Many factors may influence the patient's perception about the surgical procedure, there is evidence that women evaluate experimental painful stimuli as more painful when compared to men <sup>8</sup>. Advanced ages of the patients <sup>3</sup>, the surgeon's experience <sup>9</sup>, duration of the surgical procedure <sup>9</sup> also factors are associated with a greater or lesser technical difficulty for the surgeon. While surgical flap <sup>7</sup> and the need for repeated anesthesia supplementation <sup>7</sup> these are characteristics associated to a greater intensity of surgical discomfort.

Perception of quality of life related to oral health could be important variable involved in the individual perceptions reported by patients exposed to surgical removal of third molars. A useful instrument used to evaluate quality of life in this study is the Oral Health Impact Profile (OHIP-14)<sup>11</sup>, which evaluates the impact of oral dysfunctions on oral health related to quality of life relating functional limitations, physical pain and psychological discomfort <sup>12</sup>.

Recently, some studies related that genetic polymorphism are associated with different perceptions of pain, anxiety and psychiatric disorders <sup>13-16</sup>. The FKBP Prolyl Isomerase 5 (*FKBP5*) gene is located on 6p.21.3, and it was associated with posttraumatic disorder <sup>17</sup>, major

depressive disorders<sup>18</sup> and anxiety<sup>19</sup>. For this reason, *FKBP5* is a candidate gene for worse perceptions of the surgical third molar procedure. In addition, in this study we investigated polymorphisms in the Catechol-O-methyltransferase (*COMT*) gene is located on 22q11.12, because and Solute Carrier Family 6 member 4 (*SLC6A4*) gene is located on 17q11.2, because these genes were previously associated with painful conditions and anxiety disorder.<sup>13-16</sup>

Studies focused on the perception of the individual about the dental procedure to which he was exposed are scarce. We believe that the intensity of perception of discomfort reported by the patient is a multifactorial characteristic, and there are, therefore, several influencing factors. Knowing the main factors that influence the individual's perception of the surgical procedure to which he was exposed provides means for the dental surgeon to prevent their occurrence and to manage the situation in the best possible way. Therefore, this study aimed to evaluate the intensity of the surgical discomfort perceived by the patients who underwent surgical removal of third molars and to investigate individual, surgical and genetic associated characteristics.

## **MATERIALS AND METHODS**

### *Study design and Sample*

This observational cross-sectional study was evaluated and approved by the Research Ethics Committee at Federal University of Paraná (# 73771917.5.0000.0102) and followed the principles of the Helsinki Declaration and the norms for conducting STROBE observational studies<sup>20-22</sup>. The study was conducted during the period from February to December 2018. We included 209 patients from the Oral and Maxillofacial Surgery Service, who had indication for surgical removal of third molars and who accepted to participate in this project. All participants received the information regarding the research which explained the objectives of the study, as well as the benefits and risks to which the participants would be exposed. Inclusion criteria were participants older than 18 years and underwent surgical removal of third molars in the Service. Exclusion criteria was individual who had used anxiolytic prior the surgical procedure and patients with intellectual disabilities who may compromise the questionnaires.

### *Questionnaire QCirDental*

QCirDental is an instrument developed and validated for Brazilian Portuguese. It was used immediately at the end of the surgical procedure, when the participants of this study were conducted to an isolated room only with the presence of the researcher previously trained to apply the QCirDental <sup>7</sup> instrument, which is a questionnaire that quantify the negative impacts and discomforts associated with the surgical procedure in the immediate trans and postoperative period. The instrument contains 20 questions that should be answered on a scale from number 0 (zero) to number 10 (ten), and when the patient assigns the number zero, it means that he did not feel any discomfort related to the item during surgery, and the value of ten indicating a lot of discomfort. Therefore, the higher the value obtained, the greater the discomfort reported during the procedure and the immediate postoperative period. The degree of impact (represented in this study as intensity of discomfort), on a scale of 0-10, is the total sum of the items divided by the number of questions. Individuals who scored zero for all questions were considered to have no discomfort and those who scored number one or higher were considered patients who experienced discomfort.

### *Collection of Individual and Surgical data*

Our research group has developed an anamnesis form to collect individual and surgical variables. The individual characteristics observed were: gender (female or male), age, weight, height and BMI. The surgical variables of interest were: the surgeon's professional experience (which was categorized into three options: R1, R2 or R3, according to year of residence); the duration of the surgical procedure (counted in minutes from the entrance to the operating room until the completion of the surgical procedure) and the number of teeth removed during the surgical procedure (1, 2, 3 or 4).

The classification of the removed teeth was performed using panoramic radiographs, by a previously trained researcher. Winter classification <sup>23</sup> was used to determine the long axis angulation of the impacted third molar relative to the long axis of the adjacent second molar, classifying the teeth in mesioangular, vertical, horizontal and distoangular. Pell & Gregory classification <sup>24</sup> was used to evaluate the relationship of the third molar with the anterior border of the mandibular ramus, which can be classified in class I, II or III. The Pell & Gregory classifying still the relationship of the third molar with the occlusal plane, the depth of the impacted tooth when compared to the height of the adjacent second molar, and can be classified in class A, B or C.

### *Questionnaire OHIP-14*

The quality of life related to oral health was evaluated through the OHIP-14 instrument<sup>11</sup>, using a version validated for Brazilian Portuguese<sup>12</sup>. These data were collected before the surgical procedure, immediately after the anamnesis. This questionnaire contains 14 questions grouped into seven domains, which measure: functional limitation (D1), physical disability (D2), psychological discomfort (D3), physical incapacity (D4), psychological disability (D5), social disability (D6) and social disadvantage (D7). Responses are given according to a scale coded as: 0 - never, 1 - rarely, 2 - sometimes, 3 - often and 4 - always. The higher the value attributed by the respondent, the worse the self-perceived impact.

### *Genetic Analysis*

DNA was collected from the mucosal cells by means of the mouthwash solution<sup>23</sup>. The individual was instructed to perform mouthwash with 3% glucose solution for 2 minutes first on the right side, and after, on the left side. The investigator performed a slight scraping of the jugal mucosa with a sterilized wooden spatula. The collected material was purified with 10 mM ammonium acetate and 1 mM ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA)<sup>24</sup>.

The polymorphisms in the *FKBP5*, *SLC6A4* and *COMT* genes were genotyped by the real-time PCR technique (Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System) using TaqMan™ technology (Applied Biosystems). All polymorphisms used in this study were chosen with based on their minimum allele frequency greater than 30%. The genetic polymorphism of *FKBP5 rs3800373* (G>T) and *rs1360780* (A>C), was also chosen by previous associations with bipolar disorder<sup>27</sup>, post-traumatic stress disorder<sup>17</sup>, depressive disorder<sup>18</sup> and anxiety<sup>19</sup>. The genetic polymorphism of *SLC6A4 rs1042173* (A>C), *rs3813034*, (A>C) and *COMT* polymorphism *rs174675* were selected because previous associations with pain conditions and anxiety<sup>13-16</sup>.

Table I- Single nucleotide polymorphisms studied

Gene	Polymorphisms	Locus	Change of Base	Minor allele frequency/number of individuals assessed
<i>FKBP5</i>	<i>rs3800373</i>	6P.21.31	C/A	C=0.32867
	<i>rs1360780</i>		T/C	A=0.67133 T=0.33611
				C=0.66389
<i>SLC6A4</i>	<i>rs1042173</i>	17q11.2	A/C	C=0.41885
	<i>rs3813034</i>		A/C	A=58115 C=0.32867
				A=0.67133
<i>COMT</i>	<i>rs174675</i>	22q11.21	T/C	T=0.32890 C=0.67110

\*Source of information: dbSNP from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>; <http://genome.uscs.edu/>.

### Statistical analysis

Data were analyzed using Statistical Packger for Social Science (SPSS; version 21.0). The dependent variable was QCirDental, which was compared with the independent variables sex, age, weight, height and BMI, variables inherent to the surgical procedure for removal of third molars, quality of life and genetic variables. The QCirDental presented non-normal distribution according to the Kolmogorov-Smirnov test, so the data were represented by median, minimum and maximum. The association between QCirDental and the independent variables was analyzed by Mann-Whitney U Test or Kruskal Wallis test when there were more than two groups. All inferential analyzes considered a level of significance when  $p < 0.05$ . The variables age ( $\geq 23$  or  $<23$  years), weight ( $\geq 68\text{kg}$  or  $<68\text{kg}$ ), height ( $\geq 1.68\text{m}$  or  $\leq 1.69\text{m}$ ), BMI ( $\geq 23$  or  $<23$ ) and surgery time ( $\geq 50$  minutes or  $<50$  minutes) were dichotomized by their respective medians. The correlation between QCirDental and OHIP-14 was performed using Spearman's correlation coefficient. Genotype distributions were evaluated in an additive, dominant and recessive model for the *FKBP5* and *SLC6A4* genes, for the *COMT* gene only the additive model was evaluated because there were no individuals with TT genotype. The Hardy-Weinberg equilibrium was evaluated by the Chi-square test.

## RESULTS

209 participants were included in the study. During the process, thirteen individuals were excluded: eight did not perform the surgery due to systemic alterations and five did not respond to the QCirDental questionnaire in the end of the surgery. As a consequence, a sample of 196 individuals was obtained (428 third molars extracted). Regarding sex, 59.7% (n = 117) were women and 40.3% (n = 79) were men. The median age was 23 years (ranging from:18-64), the median weight was 68 kg (ranging from:38 - 120), the median height was 1.68 meters (ranging from:1.49 – 1.92) and the median BMI is 23,40 (ranging from: 16.3 – 34.7).

Only 19% of participants in this study reported no discomfort on the 20 questions of the QCirDental instrument. The median found for the instrument was 1.40 (ranging from 0 – 6). The association of QCirDental with demographic variables is presented in in table I. Women presented more intensity of discomfort associated with surgical removal of third molars when compared to men ( $p = 0.001$ ). Patients with greater weight report more intensity of discomfort related to the surgical removal of third molars when compared to patients of lower weight ( $p = 0.047$ ). When we compared BMI, no statistical significance was observed ( $p = 0.681$ ). These data can be observed in more detail in Table II.

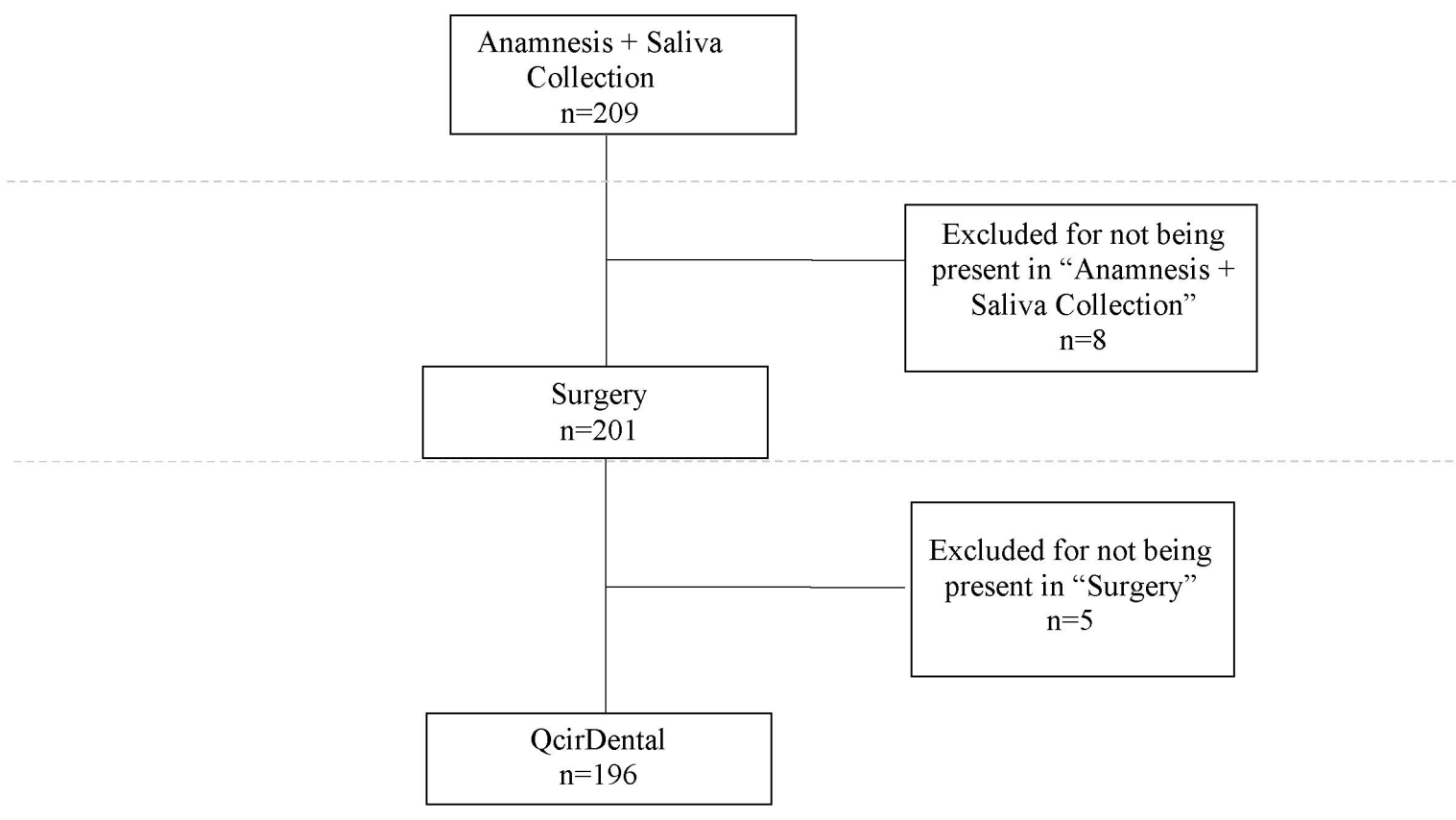


Figure 1. Flow chart illustrating stages of the study.



Table II. Individual Variables associated with extraction of third molars discomfort.

Individual Variables			Perception of Surgical discomfort Med (min – max)	<i>p value</i>
<b>Sex</b>	Female	N (117)	1.70 (0 – 6)	<b>0.001</b>
	Male	N (79)	1 (0 – 4)	
<b>Age (years)</b>	≥ 25 years	N (103)	1.40 (0 - 6)	0.968
	< 25 years	N (93)	1.40 (0 – 5)	
<b>Weight (Kg)</b>	≥ 68 kilogram	N (104)	1.50 (0 – 6)	<b>0.047</b>
	< 68 kilogram	N (92)	1.15 (0 – 5)	
<b>Height (M)</b>	≥ 1,68 meters	N (102)	1.50 (0 – 6)	0.373
	< 1,68 meters	N (94)	1.20 (0 – 5)	
<b>BMI</b>	≥ 23	N (97)	1.45 (0 – 6)	0.681
	< 23	N (99)	1.25 (0 – 5)	

Note: Bold values means significance statistical.  
Mann Whitney test with significance level of 0.05

\*Kg= Kilogram; M= meters; Med= median; Min= minimum; Max= maximum;

The surgical variables associated with the perception of discomfort are presented in the Table III. There was no statistical significance difference between these variables ( $P > 0.05$ ).

Table III. Association between discomfort of third molars removal and surgical variables.

Surgical Variables			Perception of Surgical discomfort Med (min – max)	p-value
<b>Resident</b>	R1	N (56)	1.42 (0 – 5)	0.479
	R2	N (69)	1.33 (0 – 4)	
	R3	N (60)	1.55 (0 – 6)	
<b>Duration of surgery (Minutes)</b>	≥50	N (90)	1.15 (0 – 6)	0.136
	<50	N (106)	1.58 (0 – 5)	
<b>Number of teeth extracted</b>	≥2	N (156)	1.40 (0 – 6)	0.882
	<2	N (38)	1.40 (0 – 4)	
Winter's Classification				
<b>Teeth 18</b>	Distoangulated	N (25)	1.45 (0 – 3)	0.997
	Mesioangulated	N (7)	1.20 (0 – 5)	
	Vertical	N (81)	1.58 (0 – 4)	
	Horizontal	N (0)	-	
	Transalveolar	N (0)	-	
<b>Teeth 28</b>	Distoangulated	N (15)	1.45 (0 – 3)	0.059
	Mesioangulated	N (10)	0.75 (0 – 2)	
	Vertical	N (63)	1.40 (0 – 6)	
	Horizontal	N (0)	-	
	Transalveolar	N (0)	-	
<b>Teeth 38</b>	Distoangulated	N (9)	1.10 (0 – 2)	0.839
	Mesioangulated	N (24)	1.65 (0 – 3)	
	Vertical	N (45)	1.48 (0 – 6)	
	Horizontal	N (17)	1.20 (0 – 3)	
	Transalveolar	N (1)	-	
<b>Teeth 48</b>	Distoangulated	N (11)	2.15 (0 – 5)	0.587
	Mesioangulated	N (33)	1.98 (0 – 4)	
	Vertical	N (54)	1.38 (0 – 5)	
	Horizontal	N (19)	1.15 (0 – 3)	
	Transalveolar	N (2)	0.92 (1 – 1)	
Pell & Gregory Classification				
<b>Teeth 18</b>	A	N (60)	1.70 (0 – 4)	0.308
	B	N (23)	1.45 (0 – 4)	
	C	N (29)	1.50 (0 – 5)	
<b>Teeth 28</b>	A	N (46)	1.05 (0 – 6)	0.126
	B	N (15)	1.60 (0 – 4)	
	C	N (27)	1.50 (0 – 4)	
<b>Teeth 38</b>	IA	N (36)	1.70 (0 – 6)	0.216
	IB	N (15)	1.40 (0 – 3)	
	IC	N (3)	1.28 (1 – 1)	
	IIA	N (20)	1.40 (0 – 3)	
	IIB	N (13)	1.78 (0 – 3)	
	IIC	N (6)	0.80 (0 – 1)	
	IIIA	N (0)	-	
	IIIB	N (3)	1.15 (0 – 2)	
	IIIC	N (0)	-	
<b>Teeth 48</b>	IA	N (34)	1.48 (0 – 4)	0.803
	IB	N (19)	1.30 (2 – 3)	
	IC	N (4)	2.05 (2 – 3)	
	IIA	N (26)	1.42 (0 – 5)	
	IIB	N (27)	1.40 (0 – 5)	
	IIC	N (6)	1.95 (0 – 3)	
	IIIA	N (1)	-	
	IIIB	N (3)	1.95 (1 – 2)	
	IIIC	N (0)	-	

Note: Mann Whitney test with significance level of 0.05. Bold form means statistical significance difference ( $p < 0.05$ ).

The results concerning quality of life, obtained through the OHIP-14 questionnaire can be observed in Table IV, no statistical difference was observed between OHIP-14 and perception of discomfort.

Table IV. Correlation between the OHIP-14 and perception of discomfort.

OHIP-14	Correlation Coefficient	<i>p</i> - value
Domain 1	0,087	0,238
Domain 2	0,045	0,546
Domain 3	0,076	0,302
Domain 4	0,052	0,480
Domain 5	0,039	0,596
Domain 6	0,113	0,126
Domain 7	- 0,014	0,849
Ohip-14 general	0,093	0,210

Note: Correlation Coefficient of Spearman.

Table V shows the association of the genetic polymorphisms *in FKBP5*, *SLC6A4* and *COMT* with the perception of surgical discomfort. The genotypic frequencies of the polymorphisms were in Hardy-Weinberg equilibrium (data not shown). For *FKBP5* polymorphisms the following values were found: *rs1360780* (2.39), *rs3800373* (1.18). While for polymorphisms of *SLC6A4*: *rs1042173* (1.73) and *rs3813034* (0.01). For the *COMT* polymorphism, *rs174675* (0.65). For the genetic polymorphism *rs1360780*, there was no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ), as well as for polymorphisms *rs1042173*, *rs3813034* and *rs174675*. For the genetic polymorphism *rs3800373*, in the recessive model, individuals with AA genotype presented greater surgical discomfort related to third molar extraction when compared to individuals with WC and AC genotype ( $p = 0.026$ ).

Table V. Association between discomfort of third molars removal and genetic polymorphisms.

Gene	Polimorphism	Model	Perception of Discomfort Med (min – max)	<i>p</i> -value		
<i>FKBP5</i>	<i>rs1360780</i>	Additive	CC TT CT 1.20 (0 – 5) 2.23 (0 – 5) 1.75 (0 – 4)	0.408		
		Dominant	CC/CT TT 1.45 (0 – 5) 2.23 (0 – 5)		0.302	
			TT/CT CC 1.20 (0 – 5) 1.80 (0 – 5)			0.274
		<i>rs3800373</i>	Additive	AA CC AC 1.15 (0 – 5) 1.15 (0 – 4) 1.90 (0 – 5)	0.074	
			Dominant	AA/AC CC 1.45 (0 – 5) 1.15 (0 – 4)		0.921
				Recessive		
	<i>SLC6A4</i>		<i>rs1042173</i>	Additive	AA CC AC 1.15 (0 – 4) 1.30 (0 – 5) 1.58 (0 – 5)	0.995
		Dominant		AA/AC CC 1.50 (0 – 5) 1.30 (0 – 5)	0.952	
				Recessive		
		<i>rs3813034</i>		Additive	AA CC AC 1.45 (0 – 4) 1.20 (0 – 5) 1.70 (0 – 5)	0.782
Dominant				AA/AC CC 1.55 (0 – 5) 1.20 (0 – 5)	0.489	
				Recessive		
<i>COMT</i>			<i>rs174675</i>	Additive	CC CT TT 1,45 (0 – 5) 1,50 (0 – 4) -	0.468

\* Kruskal-Wallis Test for Additive model and Mann Whitney U test for Dominant and Recessive model. Bold form means statistical significance difference ( $p < 0.05$ )

## DISCUSSION

Some studies have evaluated different factors associated with the surgical procedure of removal of third molars, mainly postoperative complications, such as: pain, edema and other complications<sup>9,28,29</sup>. However, reported patient-centered outcomes, as well as the factors that may be associated with perception are poorly studied. To the best of our knowledge, this is the first study performed using the QCirDental instrument, except to the study for its validation<sup>7</sup>.

Studies that aim to evaluate the patient's perception regarding their treatment, at the immediate postoperative or immediate postoperative time, are few in dentistry<sup>6,7</sup>. Although we found that most of the individuals presented low discomfort of the surgical procedure, only 19% of the individuals did not report any discomfort. The knowledge of the intensity of discomfort is this is important because this type of instrument also allows us to evaluate the quality of oral care provided. One characteristic that could change the intensity of discomfort perceived by the individual is having had a previous dental surgery, but this was not evaluated in this study. In the study for the instrument validation the mean of the variable surgical discomfort obtained was 0.7 since it was used in minor surgeries for dental extractions<sup>7</sup>. Our values are higher and we believe that this may be related to the complexity of the procedure since we only evaluated patients submitted to removal of third molars.

Among the individual variables studied, only sex and weight were associated with higher scores of perception of surgical discomfort and, therefore, worse perception of the surgical procedure for extraction of third molars. Our study found that female was associated with a higher perception impact on surgery for extraction of third molars, as already shown in a previous study<sup>8</sup>. The evidence suggests that women report more pain when compared to men<sup>8</sup> and are more affected by chronic pain conditions<sup>8,30</sup>. Differences tend to be higher at reproductive age<sup>31</sup>. A previous study pointed out that, experimental pain stimulus is estimated as more painful by women than by men<sup>8</sup>, which is in line with the findings of the present study. Another factor related to the worse perception of the surgical procedure was found in patients with greater weight, as previously described<sup>5</sup>. This may be associated to some factors of positioning and adaptation of the patient in the dental chair or to factors such as difficulty in visualizing the surgical area<sup>5</sup> and difficulty in tissue retraction in patients with greater weight. Although there is no association between age and perception of surgical discomfort, three studies has found age as a critical individual factor in relation to surgical difficulty<sup>3,4,9</sup>. We believe that we have did not find association with this variable since they were predominantly

young adults, in which the median age of our sample was 23 years. Only 12.76% of the sample was older than 30 years.

In the conception of this study design, it was hypothesized that variables related to the surgical procedure would influence the perception of the procedure by the patient. Therefore, it was decided to evaluate the level of experience of the surgeon, the duration of surgery, the number of teeth removed and the radiographic classification of the teeth. Our study did not find association of perception of surgical discomfort and the experience of the surgeon who performed the third molar extraction. Systematically reviewing a series of 7 studies on the main variables influencing the difficulty of the surgical procedure, reported by dental surgeons, Akadiri et al. 2009<sup>32</sup> attributed that experience of the surgeon is important in relation to the level of difficulty of the surgical procedure. However, we believe that no association was found because it is a feature of this service that residents already enter the program knowing how to operate very well. Here residents perform surgery from the first year and in large volume. Regarding the number of teeth extracted, it was observed that the majority of patients extracted two third molars, followed by four third molars, one third molars and three third molars. It was not possible to associate that individuals who extracted more teeth in the same procedure reported more perception of surgical discomfort. Also, the duration of the surgical procedure was not associated, despite the consensus in the literature that surgical time seems to be an adequate measure to evaluate surgical difficulty<sup>3,4,5,9</sup>.

In this study, all third molars extracted were previously classified using panoramic radiographs according to Winter and Pell & Gregory. We found no association with radiographic classifications pointing to higher levels of technical difficulty and more perception of surgical discomfort, a result that is in agreement with the literature, two studies have raised the inefficacy of Pell & Gregory's classification as a predictor of greater surgical<sup>5,33</sup>. Garcia AG, et al., 2000<sup>33</sup> suggest that the classification has little impact in clinical practice because it is inefficient in the classification of lower third molars that are in positions other than vertical, in addition they demonstrate that many surgeries of teeth class 2 and class 3 can be considered easy and only with the use of radiographs cannot predict when they will be difficult.

Another point that was also evaluated in this study was the correlation between the quality of life in oral health and the perception of surgical discomfort. No correlation was found between these variables. Regarding the association between the genetic polymorphism *rs3800373* in *FKBP5* with the perception of discomfort related to surgery, this results suggest that genetic biomarkers can be involved in the prediction of better or worse experience in relation to a dental surgery. In this case we chose the *FKBP5* gene, since it is associated with

other situations such as the individual response to posttraumatic stress <sup>17</sup>, anxiety <sup>19</sup>, and depressive disorder <sup>22</sup>. In this sense, thought that it could be associated with a more perception of the surgical discomfort, which in fact was observed. Individuals with the AA genotype presented more intensity perception of surgical discomfort when compared to individuals with CC and AC genotype. We also evaluated the polymorphism *rs174675* of the *COMT* and the polymorphism *rs1042173* and *rs3813034* of *SLC6A4*, since one of the initial hypotheses in this study is that these genes could be associated with the intensity of the perception of surgical discomfort, due to the fact that they were previously associated with painful conditions and anxiety <sup>13-16</sup>. No association was found between these polymorphisms and the intensity of surgical discomfort in this study. For future studies it is importante that other candidate genes be studied.

Among the limitations of this study, it is important to note that we did not evaluate the oral condition of the individuals studied to establish a relationship with quality of life oral health related, anxiety was not evaluated, as well as the presence of chronic pain or temporomandibular dysfunction. In addition, we do not perform sample calculation - this is for convenience.

It was possible to observe that female sex and greater weight are variables related to worse perception of the surgical procedure, when compared to males and lower weight. As well as genetic polymorphism in the *rs3800373* SNPs of the *FKBP5* gene in the recessive model, in individuals with AA genotype, they had a higher intensity of perception of the surgical procedure when compared to individuals with AC and CC genotype.

#### Acknowledgment:

This research received financial support from the public sector CAPES funding agency.

**REFERENCES**

1. Camargo IB, Melo AR, Fernandes AV, Cunningham LL Jr, Laureano Filho JR, Van Sickels JE. Decision making in third molar surgery: a survey of Brazilian oral and maxillofacial surgeons. *Int Dent J*. 2015;65(4):169-77.
2. Barbosa-Rebellato NL, Thomé AC, Costa-Maciel C, Oliveira J, Scariot R. Factors associated with complications of removal of third molars: a transversal study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011. 16 (3): 376-80.
3. Renton T, Smeeton N, McGurk M. Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. *Br Dent J*. 2001. 190:607-10.
4. Gbotolorun OM, Arotiba GT, Ladeinde AL. Assessment of factors associated with surgical difficulty in impacted mandibular third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007. 65:1977-83.
5. Joaquín Alvira-González, Rui Figueiredo, Eduard Valmaseda-Cstellón, Carmen Quesada-Gómez, Coste Gay-Escoda. Predictive factors of difficulty in lower third molar extraction: A prospective cohort study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017. 22: e108- e114.
6. Reissmann DR, Semmusch J, Farhan D, Smeets R, Heiland M, Heydecke G. Development and validation of the Burdens in Oral Surgery Questionnaire (BiOS-Q). *J Oral Rehabil*. 2013. 40:780-7.
7. Bortoluzzi MC, Martins LD, Takanashi A, Ribeiro B, Martins L, Pinto MHB. Discomfort associates with dental extraction surgery and development of a questionnaire (QCirDental). Part I: Impacts and internal consistency. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2018. 23: 267-76.
8. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL 3rd. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009. 10: 447-85.



9. Benediktsdottir IS, Wenzel A, Petersen JK, et al. Mandibular third molar removal: Risk for extended operation time, postoperative pain, and complication. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004. 97:438-46.
10. Susarla SM, Dodson TB. Risk factors for third molar extraction difficulty. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004. 62:1363-71.
11. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997. 25:284-90.
12. Oliveira, BH, Nadanovsky, P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. *Community Dent Oral Epidemiol*,2005; 33(4): 307–314.
13. Gottschalk M, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):159-168.
14. Lindstedt F, Berrebi J, Greayer E, et al. Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS ONE.* 2011;6(3):e18252.
15. Lindstedt F, Lonsdorf TB, Schalling M, Kosek E, Ingvar M. Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS ONE.* 2011;6(3):e17752.
16. Michelotti A, Liguori R, Toriello M, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms as risk factor in temporomandibular disorders patients from Southern Italy. *Clin J Pain.* 2014;30(2):129-133
17. Hawn SE, Sheerin CM, Lind MJ, Hicks TA, Marraccini ME, Bountress K, Bacanu SA, Nugent NR, Amstadter ABHawn SE. GxE effects of FKBP5 and traumatic life events on PTSD: A meta-analysis. *J Affect Disord,* 2019. 243: 455-62.
18. Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Genis-Mendoza AD. Association

between FKBP5 polymorphisms and depressive disorders or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study. *Psychiatry Res*, 2019. 271: 658-68.

19. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2001. 158:1568-78.
20. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Medicine*. 2007. 4: e297.
21. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007. 18:805-35.
22. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2007. 147:163W-94W.
23. Winter G.B. Impacted mandibular third molars. St Louis: American Medical Book Co.; 1926. P. 241-79.
24. Pell GJ GG. Impacted mandibular third molars: Classification and modified techniques for removal. *Dent Digest*. 1933;39:330-8.
25. Trevilatto PC, Line SR. Use of buccal epithelial cells for PCR amplification of large (1 frase)DNA fragments. *J Forensic Odontostomatol*. 2000 Jun;18(1):6-9.
26. Aidar M, Line SR. A simple and cost effective protocol for DNA isolation from buccal epithelial cells. *Braz Dent J* 2007; 18(2):148-52.
27. Amad A, Ramoz N, Peyre H, Thomas P, Gorwood P. FKBP5 gene variants and borderline personality disorder. *J Affect Disord*, 2019. 248:26-28.
28. Van Wijk A, Kieffer JM, Lindeboom JH. Effect of third molar surgery on oral health-

related quality of life in the first postoperative week using Dutch version of Oral Health Impact Profile-14. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009. 67:1026-31.

29. Maria A, Malik M, Virang P. Comparison of primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012. 11:276–83.

30. Greespan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, Gold MS, Holdcroft A, Lautenbacher S, Mayer EA, Mogil JS, Murphy AZ, Traub RJ, Consensus Working Group of the Sex, Gender, and Pain SIG of the IASP. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007. 132 (Suppl 1):S26–S45.

31. Hassan S, Muere A, Einstein G. Ovarian hormones and chronic pain: a comprehensive review. *Pain* 2014. 155:2448–2460.

32. Akadiri O, Obiechina A. Assessment of difficulty in third molar surgery--a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009. 67: 771–4.

33. García AG, Sampedro FG, Rey JG, Vila PG, Martin MS. Pell-Gregory classification is unreliable as a predictor of difficulty in extracting impacted lower third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000. 38:585-87.

## 5. CONCLUSÕES

Foi possível observar que sexo feminino e maior peso são variáveis relacionadas a maior intensidade de percepção de desconforto no procedimento cirúrgico, quando comparadas ao sexo masculino e menor peso. Assim como, polimorfismo genético no SNPs *rs3800373* do gene *FKBP5* no modelo recessivo, em indivíduos com genótipo AA, possuem maior intensidade de percepção do procedimento cirúrgico quando comparados a indivíduos com genótipo AC e CC.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Bullinger M. Assessing health related quality of life in medicine. An overview over concepts, methods and applications in international research. *Restor Neurol Neurosci*. 2002;20:93–101.
2. Koller M, Lorenz W. Survival of the quality of life concept. *Br J Surg*. 2003;90:1175–1177.
3. Allen PF. Assessment of oral health related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:40.
4. Reissmann DR, Semmusch J, Farhan D, Smeets R, Heiland M, Heydecke G. Development and validation of the Burdens in Oral Surgery Questionnaire (BIOS-Q). *J Oral Rehabil*. 2013 Oct;40(10):780-7. doi: 10.1111/joor.12092. Epub 2013 Aug 27.
5. Reissmann DR, Hacker T, Farhan D, Heydecke G. The Burdens in Prosthetic Dentistry Questionnaire (BiPD-Q): development and validation of a patient-based measure for process-related quality of care in prosthetic dentistry. *Int J Prosthodont*. 2013 May-Jun;26(3):250-9.
6. Bortoluzzi MC, Martins LD, Takanashi A, Ribeiro B, Martins L, Pinto MHB. Discomfort associates with dental extraction surgery and development of a questionnaire (QCirDental). Part I: Impacts and internal consistency. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23 (1): 267-276, 2018.
7. Macgregor AJ: The radiological assessment of ectopic lowerthird molars. DSc thesis, Leeds, UK, University of Leeds, 1976.
8. Hooley JR, Whitcare RJ (eds): Assessment of and Surgery for Impacted Third Molars. A Self-Instructional Guide. Seattle, WA, Stoma Press Inc, 1983, p 24.
9. Renton T, Smeeton N, McGurk M. Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. *Br Dent J*. 2001 Jun 9;190(11):607-10.

10. Yuasa H, Kawai T, Sugiura M. Classification of surgical difficulty in extracting impacted third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002 Feb;40(1):26-31.
11. Benediktsdóttir IS, Wenzel A, Petersen JK, Hintze H. Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Apr;97(4):438-46.
12. Susarla SM, Dodson TB. Risk factors for third molar extraction difficulty. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Nov;62(11):1363-71.
13. Susarla SM, Dodson TB. Estimating third molar extraction difficulty: a comparison of subjective and objective factors. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Apr;63(4):427-34.
14. Gbotolorun OM, Arotiba GT, Ladeinde AL. Assessment of factors associated with surgical difficulty in impacted mandibular third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Oct;65(10):1977-83.
15. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009; 10:447– 485. 2.
16. Akadiri, O. A., & Obiechina, A. E. (2009). Assessment of Difficulty in Third Molar Surgery—A Systematic Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(4), 771–774.
17. Winter G.B. Impacted mandibular third molars. St Louis: American Medical Book Co.; 1926. P. 241-79.
18. Pell GJ GG. Impacted mandibular third molars: Classification and modified techniques for removal. *Dent Digest*. 1933;39:330-8.
19. Hupp JRE, Edward T, Myron R. *Cirurgia Oral e Maxilofacial Contemporânea*. Elsevier, editor. Rio de Janeiro. 2015. 704 p.

20. Locker, D., & Allen, F. P. (2002). Developing short-form measures of oral health-related quality of life. *Journal of Public Health Dentistry*, 62(1), 13–20.
21. Savin J, Ogden GR. Third molar surgery- a preliminary report on aspects affecting quality of life in the early postoperative period. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997;35:246-53.
22. Sancho-Puchades M, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Quality of life following lower third molar removal under conscious sedation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2002;17:e994-9.
23. Lopes V, Mumenya R, Feinmann C, Harris M. Third molar surgery an audit of indications for surgery, post-operative complaints and patient satisfaction. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995;33:33-5.
24. Avellaneda-Gimeno V, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E. Quality of life after upper third molar removal: A prospective longitudinal study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Nov 1;22(6):e759-e766. doi: 10.4317/medoral.21781.
25. Knutsson K, Brehmer B, Lysesell L, et al: Asymptomatic mandibular third molar: Oral surgeons judgment of need for extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 50:329, 1992
26. Van Wijk A, Kieffer JM, Lindeboom JH. Effect of third molar surgery on oral health-related quality of life in the first postoperative week using Dutch version of Oral Health Impact Profile-14. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5):1026-31.
27. Zandi M, Amini P, Keshavarz A. Effectiveness of cold therapy in reducing pain, trismus, and oedema after impacted mandibular third molar surgery: a randomized, self-controlled, observer-blind, split-mouth clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Jan;45(1):118-23.
28. McGrath C, Comfort MB, Lo EC, Luo Y. Can third molar surgery improve quality of life? A 6-month cohort study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Jul;61(7):759-63

29. Dujoncquoy JP, Ferri J, Raoul G, Kleinheinz J. Temporomandibular joint dysfunction and orthognathic surgery: a retrospective study. *Head Face Med* 2010; 6:27
30. Esperão PT, Oliveira BH, Oliveira AMA, Kiyak HA, Miguel JA. Oral health-related quality of life in orthognathic surgery patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2010. 137: 790-5.
31. Balasubramanian SP, Cox A, Brown NJ, Reed MW. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Aug;30(6):593-601.
32. FKBP5- prolyl isomerase 5. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/2289/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/2289/). Acessado em 15/06/2019.
33. Association between FKBP5 polymorphisms and depressive disorders or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study. Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Genis-Mendoza AD, Hernández-Díaz Y, et al. *Psychiatry Res*, 2019 Jan. PMID 30791339
34. FKBP5 gene variants and borderline personality disorder. Amad A, Ramoz N, Peyre H, Thomas P, Gorwood P, Amad A, et al. *J Affect Disord*, 2019 Apr 1. PMID 30711865
35. GxE effects of FKBP5 and traumatic life events on PTSD: A meta-analysis. Hawn SE, Sheerin CM, Lind MJ, Hicks TA, Marraccini ME, Bountress K, Bacanu SA, Nugent NR, Amstadter AB, Hawn SE, et al. *J Affect Disord*, 2019 Jan 15. PMID 30273884
36. Binder, E. B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G. M., Ising, M., Putz, B., Papiol, S., Seaman, S., Lucae, S., Kohli, M. A., Nickel, T., Kunzel, H. E., and 27 others. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genet*. 36: 1319-1325, 2004.
37. <https://omim.org/entry/602623>. Acessado em 22/06/2019.
38. M.H. Bloch, A. Landeros-Weisenberger, S. Sen, P. Dombrowski, B. Kelmendi, V.



Coric, et al. Association of the serotonin transporter polymorphism and obsessive-compulsive disorder: systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B (2008), pp. 850-858

39.X.Z. Hu, R.H. Lipsky, G. Zhu, L.A. Akhtar, J. Taubman, B.D. Greenberg, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder *American Journal of Human Genetics*, 78(2006), pp. 815-826

40.P.Y. Lin Meta-analysis of the association of serotonin transporter gene polymorphism with obsessive-compulsive disorder *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31 (2007), pp. 683-689

41.E. Voyiaziakis, O. Evgrafov, D. Li, H.J. Yoon, P. Tabares, J. Samuels, et al. Association of SLC6A4 variants with obsessive-compulsive disorder in a large multicenter US family study *Molecular Psychiatry*, 16 (2011), pp. 108-120

42.Gottschalk M, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):159-168.

43.Lindstedt F, Berrebi J, Greayer E, et al. Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e18252.

44.Lindstedt F, Lonsdorf TB, Schalling M, Kosek E, Ingvar M. Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e17752.

45.Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., Karayiorgou, M. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 95: 9991-9996, 1998

46.Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E., Weinberger, D. R. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am. J. Hum. Genet.* 75: 807-821, 2004. Note: Erratum: *Am. J. Hum. Genet.* 76: 1089 only, 2005.

47. Karayiorgou, M., Sobin, C., Blundell, M. L., Galke, B. L., Malinova, L., Goldberg, P., Ott, J., Gogos, J. A. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiat.* 45: 1178-1189, 1999.

48. Shifman, S., Bronstein, M., Sternfeld, M., Pisante-Shalom, A., Lev-Lehman, E., Weizman, A., Reznik, I., Spivak, B., Grisaru, N., Karp, L., Schiffer, R., Kotler, M., and 11 others. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 71: 1296-1302, 2002.

49. Michelotti A, Liguori R, Toriello M, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms as risk factor in temporomandibular disorders patients from Southern Italy. *Clin J Pain.* 2014;30(2):129-133.

50. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997. 25:284-90.

## ANEXOS 1 – NORMAS DA REVISTA

**Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**

2018 Impact Factor: 1.69

ISSN:2212-4404

Classificação de Periódicos 2013-2016 (Qualis): A2

### **Guide for authors**

#### **Declaration of interest**

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double-blind) or the manuscript file (if single-blind). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. This summary statement will be ultimately published if the article is accepted. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. More information.

If there is any overlap between the submission and any other material, published or submitted, detail the nature of and reason for the overlap for the editors' assessment. Although poster presentations and abstracts are not considered duplicate publication, they should be stated on the title page. Further information about Elsevier's standards for publication ethics is available at <https://www.elsevier.com/publishingethics>.

#### **Submission declaration and verification**

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

#### **Use of inclusive language**

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Articles should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader, should contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of race, sex, culture or any other characteristic, and should use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, for instance by using 'he or she', 'his/her' instead of 'he' or 'his', and by making use of job titles that are free of stereotyping (e.g. 'chairperson' instead of 'chairman' and 'flight attendant' instead of 'stewardess').

**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.

All authors must have seen and approved the submission of the manuscript and be willing to take responsibility for the entire manuscript. All persons listed as authors must meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" available at <http://www.icmje.org>. All persons who are identified as authors must have made substantial contribution to the manuscript through significantly contributing to the conception, design, analysis or interpretation of data; drafting or significantly revising the manuscript; and providing final approval of the manuscript throughout all its iterations. All three of these conditions must be met by each author. No additional authors can be added after submission unless editors receive agreement from all authors and detailed information is supplied as to why the author list should be amended. Persons who contribute to the effort in supporting roles should not be included as authors; they should be acknowledged at the end of the paper (see Acknowledgments below).

**Role of the funding source**

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

**Funding body agreements and policies**

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the gold open access publication fee. Details of existing agreements are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

**Language (usage and editing services)**

Please write your text in standard, grammatical English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the English Language Editing service available from Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/languageediting/>) or visit our customer support site (<https://service.elsevier.com>) for more information. Such assistance does not guarantee acceptance but may enhance the review, improve the chance of acceptance, and reduce the time until publication if the article is accepted.

**Informed consent and patient details**

Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper. Appropriate consents, permissions

and releases must be obtained where an author wishes to include case details or other personal information or images of patients and any other individuals in an Elsevier publication. Written consents must be retained by the author but copies should not be provided to the journal. Only if specifically requested by the journal in exceptional circumstances (for example if a legal issue arises) the author must provide copies of the consents or evidence that such consents have been obtained. For more information, please review the Elsevier Policy on the Use of Images or Personal Information of Patients or other Individuals. Unless you have written permission from the patient (or, where applicable, the next of kin), the personal details of any patient included in any part of the article and in any supplementary materials (including all illustrations and videos) must be removed before submission.

### **Submission**

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail. If the manuscript is accepted, the Editors reserve the right to determine whether it will be published in the print edition or solely in the Internet edition of the Journal.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/tripleo>.

### **Use of word processing software**

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

### **LaTeX**

You are recommended to use the Elsevier article class `elsarticle.cls` to prepare your manuscript and BibTeX to generate your bibliography.

Our LaTeX site has detailed submission instructions, templates and other information.

### **Article structure**

#### **Essential Title Page Information**

The title page of the manuscript should include the title of the article, the full name of the author(s), academic degrees, positions, and institutional affiliations. The corresponding author's address, business and home telephone numbers, fax number,

and e-mail address should be given. Disclosures must appear on the title page (see Disclosures).

- Title. Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- Author names, academic degrees, positions, and institutional affiliations. Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- Corresponding author. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.
- Present/permanent address. If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.
- Disclosures must appear on the title page (see "Conflict of Interest" above).

Include on the title page a word count for the abstract (if relevant to article type), a complete manuscript word count (to include body text and figure legends), number of references, number of figures/tables, and number of supplementary elements, if any.

### **Statement of Clinical Relevance**

For Original research, Review, and MMPU manuscripts, please provide a brief statement of no more than 40 words that succinctly summarizes the clinical relevance of the findings described in your manuscript.

For example:

"The risk of postoperative bleeding complications in patients in whom anticoagulation is continued for dental surgery is exceedingly small and is outweighed by the small risk of serious and sometimes fatal embolic events when anticoagulation is interrupted for dental surgery." (Wahl et al. 119(2) <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.10.011>)

### **Abstract**

A structured abstract, limited to 200 words, must be used for data-based research articles. The structured abstract is to contain the following major headings: Objective(s); Study Design; Results; and Conclusion(s). The Objective(s) reflects the purpose of the study, that is, the hypothesis that is being tested. The Study Design should include the setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, and the type of statistical analysis. The Results include the outcome of the study and statistical significance if appropriate. The Conclusion(s) states the significance of the results. For nondata-based submissions, the abstract should be an unstructured summary of less than 150 words. No abstract is needed for submissions to the CPC section.

### **Subdivision - unnumbered sections**

Divide your article into the following clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

### **Introduction**

State the problem being investigated, summarize the existing knowledge to place the problem in context, and describe the hypothesis and general experimental design. Avoid a detailed literature survey or a summary of the results.

### **Materials and Methods**

As relevant, the Materials and Methods section should describe in adequate detail the experimental subjects, their important characteristics, and the methods, apparatus, and procedures used so that other researchers can reproduce the experiment. When the manuscript submitted reports on research in which humans are involved as experimental subjects directly or indirectly, the Materials and Methods section must indicate that the protocol was reviewed by the appropriate institutional review board (IRB), is in compliance with the Helsinki Declaration, and that each subject in the project signed a detailed informed consent form. Authors should verify compliance with the Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA) before submission. Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference; only relevant modifications should be described.

Animals. Please indicate that protocols were reviewed by the appropriate institutional committee with respect to the humane care and treatment of animals used in the study.

### **Results**

Results should be clear and concise and presented in a logical sequence. Tables and illustrations may be helpful in clarifying the findings and can reduce the length of the manuscript.

### **Discussion**

The Discussion states the significance of the results and limitations of the study. Authors should discuss their findings in the framework of previously published research. They should explain why their results support or contradict existing knowledge. If appropriate, the authors may suggest further research to follow up on their findings.

### **Formatting of funding sources**

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### **Units**

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Dental Nomenclature. Because of competing dental nomenclature systems, confusion can be eliminated by identifying teeth by their name, rather than a number or letter. Be consistent throughout the manuscript.

In tables, use the Universal Numbering System to identify the teeth. For example, the maxillary right permanent lateral incisor is designated tooth 7. The mandibular right deciduous second molar is designated tooth T. Identify the numbers/letters in the footnote to the table like any other abbreviations.

### **Math formulae**

Present simple formulae in the line of normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g., X/Y. In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

### **Footnotes**

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

### **Acknowledgments**

The names of persons who have contributed substantially to a manuscript but who do not fulfill the criteria for authorship, along with their conflicts of interest, funding sources, and industry relations, if relevant, are to be listed in the Acknowledgment section. This section should include individuals who provided any writing, editorial, statistical assistance, etc. Collate acknowledgments in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. Do not include statements of the authors' funding, conflicts, or other disclosures in the Acknowledgments; these must appear on the title page.

### **References**

#### **Citation in text**

References should be complete and reflect the current state of knowledge on the topic. Make sure all references have been verified and are cited consecutively in the text (not including tables) by superscript numbers. The reference list should be typed double-spaced on a separate page of the manuscript file and numbered in the same order as the reference citations appear in the text.

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not to be cited in the reference list but are to



be cited in parentheses at the appropriate place in the text. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication, and publication information must be updated if the manuscript is accepted.

### **Reference links**

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

### **Web references**

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

### **Reference style**

If accepted, the reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Make sure the information in each reference is complete and correct. To see the format used by the journal, refer to a recent issue.

#### Journal abbreviation source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations: <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa/>.

#### Mendeley

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/oral-surgery-oral-medicine-oral-pathology-and-oral-radiology>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

### **Artwork**

#### **Electronic artwork**

Illustrations should be numbered with Arabic numerals in the order of appearance in the text and accompanied by suitable legends (see Figure Captions).

A reasonable number of halftone illustrations or line drawings will be reproduced at no cost to the author. At the editors' discretion, color illustrations may be published in grayscale with the color image available in the online edition of the Journal; elaborate tables and extra illustrations, if accepted, may also appear as supplementary material in the online edition only. Typewritten or freehand lettering on illustrations is not acceptable. All lettering must be done professionally, and letters should be in proportion to the drawings or photographs on which they appear.

Figures must be submitted in electronic figure file format. For best reproduction, images should be submitted in .tif format. Figures in .jpg format may be acceptable if they meet minimum resolution guidelines. Images embedded in programs such as PowerPoint or Word will not be accepted. Photographic images must be submitted at 300 ppi (pixels per inch) with the following dimensions: Full page 5" wide (1,500 pixels wide) or half page 3" wide (900 pixels wide). Screen capture resolutions (typically 72 ppi) will not provide adequate reproduction quality. Line-art images (charts, graphs) must be submitted at 1200 ppi with the following dimensions: Full page 5" wide (6000 pixels wide) or half page 3" wide (3600 pixels wide).

Avoid background gridlines and other formatting that do not convey information (e.g., superfluous use of 3-dimensional formatting, background shadings). All images should be cropped to show only the area of interest and the anatomy necessary to establish a regional frame of reference. Although multipart figures are not preferred, if they are used, label multipart figures with capital letters (e.g., A, B, C, etc); do not exceed nine parts to one figure. If images are to be combined in one figure, they should be the same height and magnification to facilitate reproduction.

For advice on image enhancement and annotation refer to Corl FM, et al. A five-step approach to digital image manipulation for the radiologist. *RadioGraphics* 2002;22:981-992.

For further information, please see <https://www.elsevier.com/artwork>.

See also Permissions.

### **Color artwork**

If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. For further information on the preparation of electronic artwork, please see <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Please note: Because of technical complications that can arise by converting color figures to 'gray scale' (for the printed version should you not opt for color in print), please submit in addition usable black and white versions of all the color illustrations.

### **Illustration services**

Elsevier's WebShop offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

### **Figure captions**

Each illustration must be accompanied by a legend. These should be typed double-spaced on a separate page. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used. If an illustration has been taken from

published or copyrighted material, the legend must give full credit to the original source and accompanied by signed, written permission from the copyright holder (see Permissions below).

### **Artwork: General points**

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations to appear as a separate page in the manuscript file.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the printed version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed guide on electronic artwork is available on our website: <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

#### **Formats**

Please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 ppi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1200 ppi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

### **Tables**

Number tables consecutively using Roman numerals in accordance with their appearance in the text.

Each table should be submitted as a separate file. Tables should be self-explanatory and should supplement, not duplicate, the text. All table reference citations should be repeats of numbers assigned within the text, not initial citations. A concise title should be supplied for each table. All columns should carry concise headings describing the data therein. Type all footnotes immediately below the table and define abbreviations (see also Dental Nomenclature above). If a table or any data therein have been previously published, a footnote to the table must give full credit to the original source and accompanied by signed, written permission from the copyright holder (see Permissions below).

### **Supplementary Data**

To save print pages and/or shorten an article to a readable length while allowing for detailed information to be available to interested readers, authors are encouraged to provide information that is essential for the discussion of the results of the submission in the submission itself and utilize supporting information to describe experimental

details and nonessential but useful information as Supplementary Material. If the manuscript is accepted for print publication, a reference to the online material will appear in the print version.

Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Upload material, figures, and tables for online publication under the submission item "Supplementary Material" through the EES system. Be sure to change the description of the Supplementary Material to reflect the content; for example, Supplementary Detailed Methodology, Supplementary Figure Sx, Supplementary Table Sx.

Please order material such as Figures and Supplemental Figures separately in order of the callouts/first mentions in the text. For example: Figure 1, Figure 2; Supplemental Figure S1, Supplemental Figure S2, etc.

In the text be sure that you add behind the reference to the supplemental material "(Supplemental Table Sx; available at [URL/link\*])." \*To be provided by the production department.

### 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.

### Reference Style

Text: Indicate references by superscript number(s) in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

Example: '..... as demonstrated.<sup>3,6</sup> Barnaby and Jones<sup>8</sup> obtained a different result ....'

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59.

Reference to a book:

2. W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

3. G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z. Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

[dataset] 5. Oguro, M, Imahiro, S, Saito, S, Nakashizuka, T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, *Mendeley Data*, v1; 2015. <http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

### Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions here to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

#### Imaging Data DICOM Viewer

If your paper contains images generated from DICOM data, you may receive an invitation from the Section editor(s) after submission inviting you to complement your online article by providing volumetric radiological data of a case, a specific example, or multiple datasets in DICOM format. Readers will be able to interact, adjust, display, and view the DICOM data using an interactive viewer embedded within your article. Specifically, the viewer will enable users to explore the DICOM data as 2D orthogonal MPR series, 3D volume rendering and 3D MIP. Specific enhancements include zoom, rotate and pan 3D reconstructions, section through the volume, and change opacity and threshold level. Each DICOM dataset will have to be zipped in a folder and uploaded to the online submission system via the "DICOM dataset" submission category. The recommended size of a single uncompressed dataset is 200 MB or less. Please provide a short informative description for each dataset by filling in the 'Description' field when uploading each ZIP file. Note: All datasets will be available for download from the online article on ScienceDirect, so please ensure that all DICOM files are anonymized before submission. For more information see: <https://www.elsevier.com/about/content-innovation/radiological-data>

### **Video**

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

### **Permissions**

Upload written permissions from the copyright holder to republish previously published material. Authors are responsible for obtaining and uploading any needed permissions and for clearly and completely identifying any overlapping material and/or quoted or paraphrased passages with proper attribution in the text to avoid plagiarism (including self-plagiarism). The Permissions FAQ for Authors is available at <https://www.elsevier.com/authors/permission-seeking-guidelines-for-elsevier-authors>. For assistance, please contact Elsevier's Permissions Helpdesk: +1-800-523-4069 x 3808; +1-215-239-3805; [permissionshelpdesk@elsevier.com](mailto:permissionshelpdesk@elsevier.com)

Written, signed permission(s) from the patient or legal guardian is/are required for publication of recognizable photographs. Clearly state in your cover letter that patient consent has been obtained and has been uploaded under "Permission/s." If it is impossible to obtain a consent form, the image(s) must be removed or sufficiently cropped to the area of interest only or otherwise changed so the patient cannot be recognized. However, blurring or placing bars over the eyes is no longer acceptable to eliminate the need for a signed consent form. The restrictions for photos have become very strict.

For more information, refer to <https://www.elsevier.com/about/company-information/policies/patient-consent>.

### **Letters to the Editor**

Letters to the Editor should be a succinct comment pertaining to a paper(s) published in the Journal within the past year or to related topics. Provide a unique title for the Letter on the title page with complete contact information for the author(s). Double-space the text of the Letter. References, including reference to the pertinent article(s) in the Journal, should conform to style for manuscripts (see References). If accepted, the author(s) of the pertinent article(s) may be contacted to prepare a response to the comment.

### **Announcements**

Announcements must be received by the Editorial Office at least 10 weeks before the desired month of publication. Items published at no charge include those received from a sponsoring society of the Journal; courses and conferences sponsored by state, regional, or national dental organizations; and programs for the dental profession sponsored by government agencies. All other announcements selected for publication by the Editor carry a charge of \$60 US, and the fee must accompany the request to publish.

### **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 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.

For 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).

### **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 page.

### **Submission Checklist**

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

- Letter of submission, to include disclosure of any previous publications or submissions with any overlapping information
- Statement of clinical relevance (uploaded separately)
- Title page
- Title of article
- Full names(s), academic degree(s), affiliation(s) and titles of author(s)
- Author to whom correspondence, proof, and reprint requests are to be sent, including address and business and home telephone numbers, fax number, and e-mail address
- Any conflict of interest statement(s), disclosure(s), and/or financial support information, including donations
- Word count for the abstract (if relevant to article type), a complete manuscript word count (to include body text and figure legends), number of references, and number of figures/tables
- Structured abstract (double-spaced as part of manuscript file), as relevant to article type
- Article proper (double-spaced)
- Statement of IRB review and compliance with Helsinki Declaration (stated in Methods section of manuscript, as relevant)
- References (double-spaced on a separate page of the manuscript file)
- Figure legends (double-spaced, on a separate page of the manuscript file)
- Tables (double-spaced, uploaded separately as word processing [eg, .doc] files)
- Illustrations, properly formatted (uploaded as separate files)
- Video/computer graphics, properly formatted (uploaded as separate files)
- Signed permission to reproduce any previously published material, in all forms and media (scanned in as a file and uploaded as Permission)
- Signed permission to publish photographs of identifiable persons from the individual or legal guardian specifying permission in all forms and media (scanned in as a file and uploaded as Permission)

## ANEXO 2 – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANSIEDADE E SINAIS VITAIS PRÉ, TRANS E PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES SUBMETIDOS A REMOÇÃO DE TERCEIROS

**Pesquisador:** Rataela Scariot de Moraes

**Área Temática:** Genética Humana:  
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

**Versão:** 3

**CAAE:** 73771917.5.0000.0102

**Instituição Proponente:** Departamento de Estomatologia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.620.629

#### Apresentação do Projeto:

Emenda do Projeto de pesquisa intitulado " Avaliação dos níveis de ansiedade e dos sinais vitais pré, trans e pós-operatório de pacientes submetidos à remoção de terceiros molares." da Pesquisadora responsável Rataela Scariot de Moraes, tendo como colaboradores Robson Diego Calixto e Delson João da Costa.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Correlacionar o nível de ansiedade com as alterações dos sinais vitais em pacientes submetidos a procedimento cirúrgico para extração de terceiros molares.

Objetivos Específicos

Avaliar a alteração dos níveis de ansiedade, a qualidade de vida, o grau de alfabetismo bucal e os desconfortos do paciente nos tempos cirúrgico pré, trans e pós-operatório;

Avaliar a alteração dos sinais vitais (pressão arterial - P.A, frequência cardíaca - F.C, temperatura – T, frequência respiratória - F.R, e índice de perfusão - I.P) do paciente cirúrgico em 4 tempos distintos: pré-operatório, antes da infiltração da anestesia, após a infiltração da anestesia e no término do procedimento; Correlacionar dados sociodemográficos como idade e gênero com a variação dos níveis de

**Endereço:** Rua Padre Camargo, 285 - Têneo

**Bairro:** Alto da Gíbria

**CEP:** 80.060-240

**UF:** PR **Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-7259

**E-mail:** cometica.saude@ufpr.br



UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.620.629

ansiedade, qualidade de vida, grau de alfabetismo bucal e dos sinais vitais do indivíduo;

Avaliar, através da coleta de saliva e processamento, possíveis marcadores genéticos que possam influenciar a resposta dos indivíduos em relação as variáveis avaliadas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Quais benefícios, diretos ou indiretos, para a população e a sociedade?

Através da verificação dos sinais vitais, dos níveis de ansiedade do paciente e da coleta de saliva para análise dos marcadores de ansiedade do participante, é possível um melhor manejo em todas as fases do procedimento cirúrgico, direta ou indiretamente. Assim, o profissional poderá oferecer maior segurança para este indivíduo durante o procedimento e realizar um serviço de qualidade, tranquilizando o mesmo.

Quais os riscos inerentes ou decorrentes da pesquisa?

Os únicos riscos que a pesquisa possa apresentar é uma possível quebra de confidencialidade (muitas vezes devido ao local onde será aplicado o questionário) e também um constrangimento do paciente (devido a perguntas pessoais que muitas vezes para ele não sejam necessárias, contudo, para a pesquisa se tornam importantes, além de poder sentir um leve desconforto durante a coleta da saliva, no momento da raspagem da mucosa jugal para coleta das células bucais).

Qual a possibilidade da ocorrência?

Mínima, devido os cuidados do profissional que irá aplicar a pesquisa.

Quais as medidas para minimização e proteção do participante da pesquisa?

A pesquisa ficará restrita somente aos pesquisadores aqui citados, ficando sobre responsabilidade dos mesmos esclarecer todas as dúvidas aos participantes bem como explicar a importância de cada passo presente no estudo, desde o preenchimento da ficha de informações individuais de cada um até a coleta física de dados acerca dos níveis de ansiedade e sinais vitais da amostra. Ainda, a fim de evitar possíveis problemas mencionados no item 8.2 desse projeto, haverá um cuidado redobrado no arquivamento das informações extraídas e na busca de um lugar que vise conforto ao participante, para que assim ele possa sentir-se bem durante os poucos minutos que participará do estudo. Para a coleta de saliva e células da mucosa jugal do paciente, um alternativa para minimizar o desconforto ao realizar a raspagem da mucosa com espátula de madeira, é realizar o procedimento em local reservado, estando presente somente o pesquisador e o participante, outra alternativa é realizar movimento únicos da raspagem da mucosa, e alertar o participante que em caso de desconforto o procedimento será interrompido até que ele se sinta confortável para realizar novamente, caso o desconforto seja demais ao participante o mesmo

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

Continuação do Parecer: 2.620.629

pode optar por não realizá-lo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O trabalho se trata de um estudo transversal observacional e será desenvolvido com 100 pacientes nas dependências do Centro Cirúrgico do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Paraná - UFPR, situada na Av. Prof. Lothário Meissner, 632. Jardim Botânico, CEP: 80210-170 Curitiba – PR, com a devida autorização do local e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Os resultados obtidos serão submetidos à análise descritiva e estatística, onde, a avaliação estatística será realizada através da análise de frequência e de testes específicos utilizando o programa Statistical Packger for Social Science® (SPSS; version 21.0). No final da pesquisa, todo material coletado (imagens e questionários) será armazenado por dois anos e, após essa data, serão destruídos.

O estudo será dividido em etapas:

- 1) A primeira ocorrerá com a seleção dos pacientes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão;
  - 2) A segunda etapa será a entrega de um termo de consentimento livre e esclarecido, que irá conter explicações detalhadas de qual o objetivo da pesquisa, sendo de livre e espontânea vontade a participação no presente estudo.
  - 3) A terceira etapa será a aplicação de uma ficha de avaliação individual, de forma oral, onde irá conter os dados pessoais do/a paciente e informações gerais e médicas, relevantes à pesquisa. No final desta ficha, haverá um termo na qual o paciente assinará concordando que as informações respondidas por ele são verdadeiras.
  - 4) A quarta etapa consistirá na aplicação de quatro instrumentos. O IDATE para avaliação do nível de ansiedade de cada paciente participante do estudo, prévia ao procedimento cirúrgico a ser realizado, o BREALD-30, um instrumento específico para avaliar o nível de alfabetização dos adultos em relação saúde bucal, e o OHIP-14, um instrumento que mensura a percepção das pessoas sobre o impacto negativo decorrente de afecções bucais no seu bem-estar. Após o procedimento cirúrgico será realizado o Q-Cir Dental, um instrumento que quantifica os desconfortos associados ao procedimento cirúrgico de pacientes submetidos a cirurgias dento-alveolares.
  - 5) A quinta etapa será a coleta de saliva dos participantes da pesquisa. O DNA será obtido a partir de células epiteliais da mucosa bucal, por um bochecho com solução de glicose a 3%, por 2 min, e leve raspagem da mucosa jugal com espátula de madeira esterilizada (TREVILATTO & LINE, 2000).
- Processamento laboratorial do material coletado

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Têrneo  
Bairro: Alameda Glória CEP: 80.060-240  
UF: PR Município: CURITIBA  
Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.620.629

O material coletado será purificado com acetato de amônio a 10 m e EDTA a 1 mM (AIDAR & LINE, 2007). Após a coleta os tagSNPs dos genes serão selecionados, de acordo com a informação disponível no site International HapMap Project, phase III/Rel#2 (<http://www.hapmap.org>, 2012). Todos os marcadores selecionados deverão apresentar uma frequência alélica mínima (FAM) de 0,05 na população YRI (Yoruba in Abadan – Nigéria). O parâmetro de corte para definir desequilíbrio de ligação (DL) entre dois marcadores será  $r^2 > 0,8$ . Os pacientes serão genotipados para os tagSNPs por meio da técnica de PCR em tempo real (Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System), com o uso da tecnologia TaqMan™ (Applied Biosystems) (Lee et al., 1993).

Na sétima etapa, serão realizadas as verificações dos sinais vitais: pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura, índice de perfusão e índice de variabilidade de perfusão dos pacientes participantes do estudo. Tais avaliações serão realizadas na cadeira odontológica, com os devidos equipamentos, durante quatro tempos; sendo o T1 antes da entrada do paciente no Centro Cirúrgico, T2 antes da infiltração da agulha de anestesia, T3 após a infiltração da agulha de anestesia e T4 após o término do procedimento.

\* Verificação da Pressão Arterial (P.A)

Para tal avaliação será utilizado como instrumentos verificadores o esfigmomanômetro aneróide e o estetoscópio (SOLIDOR® / Diadema - SP, Brasil).

Antes de começar à avaliação, se observará em cada componente dos instrumentos (manômetro, manguito, pêra e válvula – no esfigmomanômetro; olivas, tubos, conexões e cabeçote – no estetoscópio) se os mesmos estão presentes e íntegros.

Para avaliação da P.A o paciente terá o braço apoiado em nível do coração, utilizando-se sempre o braço esquerdo para verificação. Será localizada a artéria braquial ao longo da face interna superior do braço, apalpando-a. Será envolto o braço selecionado com a braçadeira, centralizando o manguito sobre a artéria braquial, e localizar o manômetro de forma que a visualização dos valores de medida seja claro. Posicionar o estetoscópio sobre a artéria braquial palpada abaixo do manguito na fossa antecubital. A aplicação se dará de forma leve, assegurando o contato com a pele em todos os pontos. As olivas devem estar voltadas para frente. Fechar a válvula da pêra e insuflar o manguito rapidamente até 30mmHg acima da pressão sistólica registrada. Desinflar o manguito, de modo que a pressão caia de 2 a 3mmHg por segundo. Identificar a Pressão Sistólica (máxima) em mmHg, observando no manômetro o ponto correspondente ao primeiro batimento regular audível, e, após, a Pressão Diastólica (mínima). Desinflar totalmente o aparelho com atenção voltada ao completo desaparecimento dos batimentos. Esperar de 1 a 2 minutos para permitir a liberação do sangue. Repetir a medida no mesmo braço anotando os valores observados

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo  
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240  
UF: PR Município: CURITIBA  
Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.620.629

na ficha individual.

Quanto aos valores de normalidade, por se tratar apenas de verificações em adultos, adotará de 100 a 135mmHg de pressão sistólica e de 60 a 80mmHg para a diastólica.

\* Verificação da Frequência Cardíaca (F.C), Verificação da Saturação de Oxigênio (S.O), Verificação do Índice de Perfusão (I.P) e o Índice de Variabilidade de Perfusão (I.V.P)

Para obtenção de tais dados será utilizado aparelho digital de Oxímetro de Pulso (Milli® / Curitiba-PR, Brasil), na qual, o mesmo apresentará a F.C em batimentos por minuto e a saturação funcional do oxigênio em %. O entrevistador deverá seguir os seguintes passos: ligar aparelho na fonte de energia; acomodar o paciente e deixá-lo o mais tranquilo possível; acomodar o braço do paciente na posição de decúbito dorsal, ou seja, posicionando o antebraço do mesmo sobre a parte inferior do tórax ou ao longo deste com a mão e a articulação rádio-cubital distendida, e ainda, deixando a palma da mão para cima apoiando a mesma no leito; instalar o sensor de oximetria no dedo indicador esquerdo do paciente; aguardar 40' e anotar os dados obtidos.

Todo o procedimento descrito será repetido nos quatro tempos. Quanto aos valores de normalidade será considerado de 60 a 100ppm para a F.C, um valor maior ou igual a 95% para a S.O, até 1,4% para o I.P e valores menores ou iguais a 20% para o I.V.P.

\* Verificação da Temperatura Corpórea (T.C)

Nesta avaliação, será verificada a temperatura axilar do paciente, e utilizará como instrumento verificador um termômetro clínico digital (Icoterm® / São PauloSP, Brasil) de fácil uso e antissepsia. O procedimento a ser realizado, será:

acomodar o paciente; orientar o paciente para que, no momento da avaliação, não movimente o braço; colocar o termômetro diretamente no centro da região axilar, sem enxugá-la, deixando o bulbo em contato com a pele e a mão do paciente sobre o abdome; esperar o som do termômetro e, a partir daí, retirar o mesmo para observar o valor obtido; anotar o valor na ficha individual do paciente; fazer a correta antissepsia do termômetro utilizando álcool 70% e algodão, do bulbo para o corpo. Como valor de normalidade, por se tratar de pacientes adultos, será de 36,7°C.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Entregou todos os termos.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda aceita.

- É obrigatório retirar na secretaria do CEP/SD uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com carimbo onde constará data de aprovação por este CEP/SD, sendo este modelo reproduzido para aplicar junto ao participante da pesquisa.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - Térreo  
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-240  
UF: PR Município: CURITIBA  
Telefone: (41)3360-7259 E-mail: cometica.saude@ufpr.br

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.620.629

O TCLE deverá conter duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma cópia ficará com o participante da pesquisa (Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS).

Favor agendar a retirada do TCLE pelo telefone 41-3360-7259 ou por e-mail [cometica.saude@ufpr.br](mailto:cometica.saude@ufpr.br), necessário informar o CAAE.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: [www.cometica.ufpr.br](http://www.cometica.ufpr.br) (obrigatório envio)

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Aubr	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1056660_E1.pdf	17/04/2018 16:39:03		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_emenda.doc	17/04/2018 16:30:48	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	Solicitacao_de_emenda.docx	17/04/2018 16:30:32	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_emenda.docx	17/04/2018 16:29:46	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	Resolucao de Pendencias PB.docx	06/10/2017 11:47:41	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa corrigido 10.docx	06/10/2017 11:46:49	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE corrigido 10.doc	06/10/2017 11:45:39	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito

**Endereço:** Rua Padre Camargo, 285 - Têneo

**Bairro:** Alto da Gíria

**CEP:** 80.060-240

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-7259

**E-mail:** [cometica.saude@ufpr.br](mailto:cometica.saude@ufpr.br)

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.620.629

Justificativa de Ausência	TCLCorrigido10.doc	06/10/2017 11:45:39	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_consentimento.doc	02/10/2017 11:16:53	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	TERMODECOMPROMISSOPARAUTILIZACAOEDADOSDEARQUIVO.pdf	17/08/2017 10:40:11	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	Declaracaodeusoesspecificodosdadoscoletados.pdf	17/08/2017 10:39:31	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	OficiodoPesquisador.pdf	17/08/2017 10:39:09	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisa.docx	12/08/2017 11:56:03	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	ConcordanciadosServicosenvolvidos.pdf	12/08/2017 11:45:34	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	Analisedomerito.pdf	12/08/2017 11:43:49	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	CheckList.pdf	12/08/2017 11:42:27	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	Temodecompromissoparainiciodapesquisa.pdf	12/08/2017 11:41:37	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	Temodeconfidencialidade.pdf	12/08/2017 11:41:00	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	Declaracaodetomarpublicosresultados.pdf	10/08/2017 10:52:32	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaodosparticipantes.jpg	10/08/2017 10:49:08	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	10/08/2017 10:39:53	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Outros	Extratodeata.pdf	29/07/2017 09:41:05	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_projeto.pdf	29/07/2017 09:36:11	Rafaela Scariot de Moraes	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Padre Camargo, 285 - Têneo

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-240

**UF:** PR **Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-7259

**E-mail:** cometica.saude@ufpr.br

## ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Nós, Rafaela Scariot de Moraes, Delson Joao da Costa, Robson Diego Calixto e Mateus José da Silva – pesquisadora responsável/pesquisadores colaboradores da Universidade Federal do Paraná – UFPR estamos convidando você, paciente do serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial (CTBMF) da UFPR a participar de um estudo intitulado "AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANSIEDADE E SINAIS VITAIS NO PRÉ, TRANS E PÓS-OPERATÓRIO DE PACIENTES SUBMETIDOS À REMOÇÃO DE TERCEIROS MOLARES", cuja justificativa consiste da necessidade do controle desses dados a fim de evitar complicações emergenciais dentro do consultório odontológico.

- a) O objetivo desta pesquisa é alertar sobre a necessidade da verificação dos níveis de ansiedade dos sinais vitais e nos marcadores salivares para ansiedade e assim perceber as possíveis alterações dos valores de normalidade.
- b) Caso você participe da pesquisa, será necessário passar por uma avaliação inicial, com coleta de dados pessoais e aplicação de quatro questionários para avaliação do seu nível de ansiedade antes e após o procedimento a ser realizado, questionário para avaliação do índice de alfabetismo bucal. Logo após, será realizado as devidas verificações dos sinais vitais (pressão arterial, frequência respiratória, temperatura e pulsação) antes do pré-operatório, durante e após o mesmo, sendo também realizado a coleta de saliva através de bochecho e raspagem de células bucais da bochecha, para avaliar marcadores relacionados a ansiedade.
- c) Para tanto você deverá comparecer nas dependências das clínicas Odontológicas da UFPR - serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial localizado na Avenida Prof. Lothário Meissner, CEP 80210-70, Jardim Botânico – Curitiba/PR para consultas odontológicas e preenchimento de questionário que conterá as informações necessárias para este estudo, o que levará cerca de 10 minutos para cada etapa da pesquisa.
- d) É possível que você experimente algum desconforto, principalmente relacionado a cansaço devido às várias etapas da pesquisa.
- e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser indiretos, como constrangimentos durante a coleta de dados, outros riscos podem ser direto, como leve desconforto na raspagem de células bucais da bochecha após a coleta de saliva. Devido esse fato, as entrevistas se darão em um ambiente adequado e particular, e em caso de desconforto será opção do paciente continuar ou não com a pesquisa, sendo as informações restritas somente à pesquisadora principal da pesquisa.
- f) Os benefícios esperados com essa pesquisa estão relacionados ao entendimento e a relação do controle de níveis de ansiedade junto aos sinais vitais a fim de conhecê-los e aperfeiçoarmos o atendimento odontológico prestado a comunidade, embora nem sempre você seja diretamente beneficiado por sua participação neste estudo.
- g) Os pesquisadores Rafaela Scariot de Moraes, Delson João da Costa, Robson Diego Calixto e Mateus José da Silva, responsáveis por este estudo poderão ser localizados no bloco do Curso de Odontologia da UFPR localizado na Avenida Prof. Lothário Meissner, CEP 80210-70, Jardim Botânico – Curitiba/PR ou através do telefone (41) 3360-4053, nas terças e quintas-feiras das 13h30min às 17h, na sala da Pós-graduação em Cirurgia Buco-maxilo-facial, ou através dos e-mails rafaela\_scarriot@yahoo.com.br, d.j.c@uol.com.br, robsonzahaila@hotmail.com, mjsilva.usp@gmail.com, para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.
- h) A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. Ainda, não terá prejuízo em seu atendimento em caso de desistência

2

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade.

i) O material obtido – amostras biológicas, questionários, imagens e vídeos – será utilizado unicamente para essa pesquisa e será destruído/descartado ao término do estudo, dentro de 2 anos.

j) As despesas necessárias para a realização da pesquisa (materiais a serem utilizado como papéis ou aparelhos) não são de sua responsabilidade e você não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

k) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

l) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

m) Autorizo (  ), não autorizo (  ), o uso de minha imagem e dados coletados para fins da pesquisa, sendo seu uso restrito a trabalhos acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante de  
Pesquisa ou Responsável Legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Responsável  
pela aplicação do TCLE

**Rubricas:**

- Participante da Pesquisa e/ou Responsável Legal: \_\_\_\_\_

- Pesquisador Responsável pela aplicação do TCLE: \_\_\_\_\_

- Professor Orientador: \_\_\_\_\_



## ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO QCirDental

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

Número:


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

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

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Não incomodou nada ou a pergunta não se aplica para minha cirurgia												Incomodou demais ou absurdo	muito/ou um
													Nota
1. Eu me senti nervoso durante a cirurgia													1.
2. Os comentários que os cirurgiões ou auxiliares fizeram durante a minha cirurgia													2.
3. Os líquidos e sangue na minha boca													3.
4. A impressão que eu tive dos machucados na minha boca													4.
5. Eu tive medo da anestesia													5.
6. A dor que eu senti durante a anestesia													6.
7. A dor que eu senti durante a cirurgia													7.
8. Os barulhos dos instrumentos													8.
9. O tempo que a cirurgia levou													9.
10. A falta de explicação do que estava acontecendo durante a cirurgia												E isso me incomodou	10.
11. A falta de delicadeza ou cuidado do cirurgião para comigo durante a cirurgia													11.
12. Eu me senti indignado durante a cirurgia (por qualquer motivo relacionado)													12.
13. A dificuldade do cirurgião para terminar a cirurgia													13.
14. Durante a minha cirurgia, senti a minha privacidade invadida													14.
15. O lugar, o ambiente													15.
16. Os cheiros diferentes													16.
17. Os materiais ou instrumentos que colocaram na minha boca													17.
18. Eu me senti angustiado durante a cirurgia													18.
19. A falta de explicações após terminar a cirurgia													19.
20. A sensação de ter perdido meu(s) dente(s)													20.

Você faria algum outro comentário:

## ANEXO 5- FICHA ANAMNESE

	UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA	Número:
<b>FICHA DE AVALIAÇÃO INDIVIDUAL</b>		
Data da Avaliação: ____/____/____ Hora de início: _____ Hora de Término: _____ Residente <input type="checkbox"/> R1 <input type="checkbox"/> R2 <input type="checkbox"/> R3		
<b>IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE</b>		
Paciente: _____ Raça: _____ Idade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Gênero: _____ Estado Civil: _____ Profissão: _____ Naturalidade: _____		
Dentes à serem extraídos: <input type="checkbox"/> 18 <input type="checkbox"/> 28 <input type="checkbox"/> 38 <input type="checkbox"/> 48  18: <input type="checkbox"/> mesioangular <input type="checkbox"/> horizontal <input type="checkbox"/> vertical <input type="checkbox"/> distoangular <input type="checkbox"/> Classe I <input type="checkbox"/> Classe II <input type="checkbox"/> Classe III <input type="checkbox"/> Classe A <input type="checkbox"/> Classe B <input type="checkbox"/> Classe C  28: <input type="checkbox"/> mesioangular <input type="checkbox"/> horizontal <input type="checkbox"/> vertical <input type="checkbox"/> distoangular <input type="checkbox"/> Classe I <input type="checkbox"/> Classe II <input type="checkbox"/> Classe III <input type="checkbox"/> Classe A <input type="checkbox"/> Classe B <input type="checkbox"/> Classe C  38: <input type="checkbox"/> mesioangular <input type="checkbox"/> horizontal <input type="checkbox"/> vertical <input type="checkbox"/> distoangular <input type="checkbox"/> Classe I <input type="checkbox"/> Classe II <input type="checkbox"/> Classe III <input type="checkbox"/> Classe A <input type="checkbox"/> Classe B <input type="checkbox"/> Classe C  48: <input type="checkbox"/> mesioangular <input type="checkbox"/> horizontal <input type="checkbox"/> vertical <input type="checkbox"/> distoangular <input type="checkbox"/> Classe I <input type="checkbox"/> Classe II <input type="checkbox"/> Classe III <input type="checkbox"/> Classe A <input type="checkbox"/> Classe B <input type="checkbox"/> Classe C		

## ANEXO 6- INSTRUMENTO OHIP-14

### QUESTIONÁRIO PARA MENSURAR O IMPACTO DA SAÚDE BUCAL NA QUALIDADE DE VIDA (OHIP-14)

Agora serão feitas perguntas sobre como a saúde de sua boca e dentes afetam o seu dia-a-dia. Responda cada uma das questões de acordo com a frequência com que elas interferem na sua vida, ou seja, nunca, raramente, às vezes, constantemente ou sempre, em relação ao último mês. Para cada questão só deve ser dada uma única resposta. Não se preocupe, pois nenhuma resposta é mais certa do que a outra. Responda aquilo que você realmente pensa.

Perguntas	Respostas				
	0	1	2	3	4
1. Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
2. Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
3. Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
4. Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
5. Você ficou preocupado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
6. Você se sentiu estressado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
7. Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
8. Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
9. Você encontrou dificuldade para relaxar por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
10. Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
11. Você ficou irritado com outras pessoas por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
12. Você teve dificuldades em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
13. Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
14. Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					

0=NUNCA 1=RARAMENTE 2=OCASIONALMENTE 3=QUASE SEMPRE 4=SEMPRE