

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

CAROLINA RUPPEL GIARDINI

MELATONINA 15 MG PRÉ-OPERATÓRIA PARA DESCONFORTO CIRÚRGICO, DOR,
EDEMA E TRISMO EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

PONTA GROSSA
2025

CAROLINA RUPPEL GIARDINI

MELATONINA 15 MG PRÉ-OPERATÓRIA PARA DESCONFORTO CIRÚRGICO, DOR,
EDEMA E TRISMO EM CIRURGIAS DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

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

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Carlos Bortoluzzi

PONTA GROSSA
2025

Giardini, Carolina Ruppel

G435 Melatonina 15 mg pré-operatória para desconforto cirúrgico, dor, edema e trismo em cirurgias de terceiros molares inferiores: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo / Carolina Ruppel Giardini. Ponta Grossa, 2026.
48 f.

Dissertação (Mestrado em Odontologia - Área de Concentração: Clínica Integrada), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Carlos Bortoluzzi.

1. Melatonina - Uso terapêutico. 2. Terceiro molar - Cirurgia. 3. Dor pós-operatória. 4. Cirurgia bucal. 5. Edema - Prevenção e controle. I. Bortoluzzi, Marcelo Carlos. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Clínica Integrada. III.T.

CDD: 617.66

CAROLINA RUPPEL GIARDINI

Melatonina 15 mg Pré-operatória para Desconforto Cirúrgico, Dor, Edema e Trismo em Cirurgias de Terceiros Molares Inferiores: Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego e Controlado por Placebo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Odontologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Clínica Integrada, linha de pesquisa de **Etiologia, Diagnóstico e Tratamento das Doenças Bucais**. Ponta Grossa, 16 de Dezembro de 2025.

Documento assinado digitalmente
 **MARCELO CARLOS BORTOLUZZI**
Data: 31/03/2026 14:00:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Marcelo Carlos Bortoluzzi UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA

Documento assinado digitalmente
 **GILSON CESAR NOBRE FRANCO**
Data: 31/03/2026 09:18:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Gilson Cesar Nobre Franco UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA

Documento assinado digitalmente
 **ALINE MONISE SEBASTIANI**
Data: 31/03/2026 15:10:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Aline Sebastiani UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente ao meu orientador **Professor Dr. Marcelo Carlos Bortoluzzi**, cuja dedicação, inteligência e sensibilidade foram fundamentais para a realização deste trabalho. Sua orientação sempre pautada pelo respeito, paciência e compromisso científico foi fonte constante de aprendizado, inspiração e admiração.

Estendo minha gratidão e admiração à minha dupla de mestrado **Helen Heloene Rosa**, pela parceria sólida, pelo apoio mútuo e pela partilha dos desafios e conquistas ao longo desta jornada.

Agradeço, igualmente, aos **alunos de graduação e aos residentes** que contribuíram de maneira essencial para o bom andamento da pesquisa, demonstrando empenho e colaboração em todas as etapas do estudo.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**

meu sincero agradecimento pelo suporte financeiro que possibilitou a execução desta pesquisa.

Meu agradecimento também se dirige à **Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG)**, pela infraestrutura de excelência e pelo compromisso com a formação acadêmica de qualidade.

Agradeço ao meu marido **Luccas Vicente Pereira Giardini** e à minha **família**, pelo amor, paciência e incentivo incondicional, que me sustentaram em todos os momentos desta caminhada.

Por fim, agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho e formaram parte deste processo.

RESUMO

A extração dos terceiros molares mandibulares é um procedimento rotineiro amplamente utilizado como modelo clínico para o estudo da dor inflamatória aguda, frequentemente associada a desconforto cirúrgico, dor, edema e trismo. A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio pleiotrópico reconhecido por suas propriedades anti-inflamatórias — por meio da inibição de citocinas pró-inflamatórias e enzimas como COX-2 e 5-LOX —, bem como por sua potente atividade antioxidante. Devido ao seu perfil de segurança favorável e ao potencial efeito analgésico, a melatonina surge como uma alternativa terapêutica promissora para o manejo das complicações pós-operatórias. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da administração pré-operatória de 15 mg de melatonina, em comparação ao placebo, sobre o desconforto intraoperatório, a dor, o edema e o trismo pós-operatórios em cirurgias de terceiros molares mandibulares. Foi conduzido um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo 46 pacientes, de 18 a 26 anos, ASA I ou II, submetidos à exodontia de terceiros molares. Os participantes foram randomizados para receber 15 mg de melatonina (n=22) sublingual ou placebo (n=24). A tolerância à dor foi mensurada por algômetro; o desconforto cirúrgico, pelo questionário QCirDental; a dor e o edema, pela Escala Visual Analógica (0–100); e o trismo, por autoavaliação e pela medição da distância interincisal no sétimo dia. A amostra, composta predominantemente por mulheres (76%) e com média de idade de 21 anos, não apresentou diferenças significativas entre os grupos. Conclui-se que a administração pré-operatória de 15 mg de melatonina sublingual não foi superior ao placebo, ressaltando a necessidade de novos estudos que explorem outras dosagens ou formulações.

Palavras-Chave: Melatonina, Terceiro Molar, Dor Pós-operatória, Cirurgia Bucal, Edema, Trismo.

ABSTRACT

The extraction of mandibular third molars is a routine procedure widely employed as a clinical model for studying acute inflammatory pain, frequently associated with surgical discomfort, pain, edema, and trismus. Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is a pleiotropic hormone recognized for its anti-inflammatory properties—through the inhibition of pro-inflammatory cytokines and enzymes such as COX-2 and 5-LOX—as well as for its potent antioxidant activity. Owing to its favorable safety profile and potential analgesic effect, melatonin emerges as a promising therapeutic alternative for managing postoperative complications. This study aimed to evaluate the effects of preoperative administration of 15 mg of melatonin, compared with placebo, on intraoperative discomfort, postoperative pain, edema, and trismus in mandibular third molar surgeries. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted involving 46 patients aged 18 to 26 years, classified as ASA I or II, who underwent third molar extraction. Participants were randomly assigned to receive either 15 mg of sublingual melatonin (n = 22) or placebo (n = 24). Pain tolerance was assessed using a pressure algometer; surgical discomfort was evaluated with the QCirDental questionnaire; pain and edema were measured using a 0–100 Visual Analogue Scale (VAS); and trismus was assessed through self-reporting and interincisal distance measurement on the seventh postoperative day. The sample, predominantly composed of female participants (76%) with a mean age of 21 years, showed no significant differences between groups for any of the evaluated parameters. It is concluded that a single preoperative sublingual dose of 15 mg of melatonin was not superior to placebo, highlighting the need for further studies exploring alternative dosages or formulations.

Keywords: Melatonin, Third molar, Postoperative Pain, Oral Surgery, Edema, Trismus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Envelopes das medicações rotuladas como “A” e “B”. Fonte: a autora	18
Figura 2: Desenho Experimental. Fonte: a autora	19
Figura 3: Algômetro de pressão. Fonte: A autora	21
Figura 4: Fluxograma do estudo. Fonte: a autora	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características basais dos terceiros molares inferiores extraídos, por grupo de estudo	29
Tabela 2: Comparação dos escores de desconforto intraoperatório (Domínio de Sensações Físicas do QCirDental) entre os grupos Melatonina e Placebo	30
Tabela 3: Escore de dor pós-operatória (VAS- Dor) ao longo do tempo, por grupo de estudo...	31

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1	MELATONINA	11
2.1.1	Farmacologia	11
2.1.2	Mecanismo de Ação e Uso Terapêutico	11
2.1.3	Segurança, Vantagens e Desvantagens	12
2.1.4	Ações Antioxidantes e Anti-inflamatórias	13
2.1.5	Aplicações Odontológicas e Evidências Experimentais	13
2.2	DOR, EDEMA E TRISMO PÓS-OPERATÓRIOS	13
2.2.1	Manejo Farmacológico e Não Farmacológico das Sequelas Pós- operatórias	14
3	OBJETIVOS	16
3.1	GERAL	16
3.2	ESPECÍFICOS	16
4	MATERIAIS E MÉTODOS	17
4.1	DESENHO DO ESTUDO	17
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	17
4.3	PREPARO DAS MEDICAÇÕES	18
4.4	DESENHO EXPERIMENTAL (FIGURA 2)	19
4.5	ETAPAS DO ESTUDO	20
4.5.1	Avaliação Inicial	20
4.5.1.1	Classificação do terceiro molar a ser extraído	20
4.5.2	Tempo 1	20
4.5.2.1	Mensuração basal - tolerância à dor	20
4.5.3	Tempo 2	21
4.5.3.1	Randomização e mascaramento	21
4.5.4	Tempo 3	21
4.5.4.1	Intervenção medicamentosa	21
4.5.5	Tempo 4	22
4.5.5.1	Procedimento cirúrgico	22
4.5.6	Tempo 5	23
4.5.6.1	Pós-operatório imediato	23
4.5.6.2	Desconforto cirúrgico	23
4.5.6.3	Dor	23
4.5.6.4	Orientações pós-operatórias	23
4.5.7	Tempo 6	24
4.5.7.1	Prescrição medicamentosa pós-operatória e medicação de resgate	24
4.5.7.2	Período pós-operatório durante sete dias	24
4.5.7.3	Edema	24
4.5.7.4	Trismo	25
4.5.8	Tempo 7	25
4.5.8.1	Sétimo dia de pós-operatório	25
4.5.9	Tamanho Amostral e Poder Estatístico	25
4.5.10	Métodos Estatísticos	25
4.5.11	Fluxograma do Estudo (Figura 4)	27

5	RESULTADOS	28
5.1	COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA.....	28
5.2	CARACTERÍSTICAS CIRÚRGICAS	28
5.3	DESCONFORTO CIRÚRGICO	29
5.4	DOR TRANSOPERATÓRIA	30
5.5	DOR PÓS-OPERATÓRIA.....	30
5.6	EDEMA	31
5.7	TRISMO	31
6	DISCUSSÃO	32
7	CONCLUSÃO.....	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	41
	APÊNDICE B - CLASSIFICAÇÃO DO DENTE A SER EXTRAÍDO – ÍNDICE DE KHARMA (2014).....	42
	APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DE AUTOPERCEPÇÃO DE CIRURGIA BUCAL DENTO ALVEOLAR (QcirDental)	43
	APÊNDICE D - ESCALA VAS-Dor E VAS-Edema 0-100	44
	APÊNDICE E - DIÁRIO DE MEDICAÇÕES DE RESGATE.....	45
	APÊNDICE F - DIÁRIO DE AUTOPERCEPÇÃO DE ABERTURA BUCAL.....	46
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)	47

1 INTRODUÇÃO

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio predominantemente sintetizado pela glândula pineal em um padrão circadiano regulado pelo núcleo supraquiasmático^{1, 2}. Sua secreção aumenta na ausência de luz e é suprimida mediante exposição luminosa^{1, 3}. Embora tradicionalmente associada à regulação do ciclo sono-vigília, a melatonina é atualmente reconhecida como uma molécula pleiotrópica, também sintetizada em tecidos extrapineais^{4, 5}. Suas ações biológicas são mediadas por receptores de alta afinidade MT1/MT2, bem como por mecanismos independentes de receptor^{1, 2, 6}.

Além de seu papel na regulação circadiana, a melatonina apresenta potentes propriedades anti-inflamatórias, inibindo citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , e suprimindo enzimas-chave da cascata inflamatória, incluindo COX-2 e 5-LOX^{4, 7}. Adicionalmente, atua como um potente antioxidante, neutralizando diretamente espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e estimulando a atividade de enzimas antioxidantes endógenas^{2, 4, 7}. Essas ações estão intimamente associadas a seus efeitos analgésicos, os quais envolvem a ativação de receptores MT2, interação com o sistema opioide e modulação das vias GABAérgica e dos receptores NMDA^{3, 5, 7}.

A exodontia de terceiros molares é um procedimento comum e um modelo clínico para dor inflamatória. Entretanto, o período pós-operatório permanece desafiador devido ao desconforto cirúrgico, dor, edema e trismo resultantes do trauma cirúrgico^{8, 9}. O manejo atual baseia-se principalmente em anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)¹⁰, corticosteroides e, ocasionalmente, opioides, os quais apresentam limitações associadas a riscos como sangramento gastrointestinal e comprometimento renal (no caso dos AINEs), além do potencial de dependência relacionado aos opioides^{9, 11}.

Nesse contexto, a melatonina surge como uma alternativa promissora, apresentando um perfil de segurança favorável, sem risco de dependência e com efeitos adversos leves e comparáveis ao placebo¹⁰. Ao inibir mediadores inflamatórios e exercer efeito antioxidante potente, a melatonina pode oferecer um potencial terapêutico alternativo com melhor relação risco-benefício^{4, 7}.

Considerando esses aspectos, o uso da melatonina em procedimentos cirúrgicos orais demonstra potencial para benefícios clínicos e contribuir para a superação dos desafios atuais. Assim, o presente estudo avalia a administração pré-operatória de melatonina 15 mg, em comparação ao placebo, quanto aos efeitos sobre desconforto cirúrgico, dor, edema e trismo em cirurgias de terceiros molares inferiores.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MELATONINA

2.1.1 Farmacologia

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio indolamínico derivado do triptofano¹², sintetizado predominantemente pela glândula pineal em ritmo circadiano controlado pelo núcleo supraquiasmático, com secreção aumentada na ausência de luz e inibida pela luminosidade⁷. Sua produção diminui gradualmente a partir dos 30 anos¹³. Além da pineal, também é produzida em locais extrapineais, como retina, mucosa intestinal, gengiva e glândulas salivares^{12, 13, 14}. A síntese envolve a conversão do triptofano em serotonina, posteriormente N-acetilada e O-metilada pelas enzimas NAT e HIOMT⁷. Trata-se de uma molécula altamente lipofílica e difusível¹³, com meia-vida plasmática de cerca de 45 minutos quando administrada por via oral ou intravenosa¹⁵. Sua biodisponibilidade é variável e as concentrações de pico de dose única são geralmente alcançadas em 40 a 50 minutos².

2.1.2 Mecanismo de Ação e Uso Terapêutico

A melatonina apresenta um mecanismo de ação pleiotrópico (multifuncional)⁴, mediado principalmente por receptores acoplados à proteína G dos subtipos MT1 e MT2³. Seu principal uso terapêutico está relacionado à regulação fisiológica do sono, sendo considerada um cronobiótico fundamental^{2, 7, 16}.

Além disso, a melatonina possui propriedades antioxidantes⁷, exercendo defesa direta contra radicais livres por meio da neutralização de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Também apresenta ação antioxidante indireta ao estimular a atividade de enzimas antioxidantes e ao suprimir enzimas pró-oxidantes⁵. É reconhecida ainda como um antioxidante direcionado à mitocôndria, conferindo proteção frente ao estresse oxidativo mitocondrial^{2, 4}.

A melatonina é uma molécula multifuncional com reconhecidos efeitos anti-inflamatórios e imunorreguladores³. No âmbito imunológico, modula a resposta imune e inibe a ativação do fator de transcrição NF-κB, crucial nos processos inflamatórios¹.

Seu papel neuroprotetor também é amplamente documentado⁴. Em doenças neurodegenerativas, apresenta benefícios terapêuticos em condições como Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e Doença de Huntington⁴. Em casos de isquemia cerebral, reduz lesões isquêmicas e edema cerebral². Além disso, demonstra eficácia como agente

neuroprotetor em lesões cerebrais agudas⁴ e apresenta benefícios em situações relacionadas à prematuridade¹⁷.

Em relação aos transtornos psiquiátricos, a melatonina tem sido investigada como potencial intervenção para ansiedade e utilizada como adjuvante no tratamento de distúrbios do humor, como depressão e ansiedade³. No manejo da dor, reduz a dor neuropática diabética ao modular vias nociceptivas, restaurar a função mitocondrial e atenuar a neuroinflamação¹⁸. Também é utilizada como terapia profilática em cefaleias primárias, como migrânea e cefaleia tensional⁷, e como adjuvante no tratamento da dor crônica, incluindo a fibromialgia¹⁹.

Na área metabólica, a melatonina regula o metabolismo da glicose, aumenta a sensibilidade à insulina, melhora sua secreção e protege as células β -pancreáticas contra danos oxidativos. Em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2, sua suplementação pode reduzir a glicemia de jejum e os níveis de HbA1c²⁰.

A melatonina também apresenta mecanismos antitumorais, exercendo atividades oncostáticas por meio da modulação do ciclo celular, indução de apoptose e participação na autofagia¹. Além disso, pode atuar como agente quimiossensibilizador, potencializando a citotoxicidade induzida por diferentes quimioterápicos e favorecendo a apoptose em células cancerígenas, como em tumores cervicais e mamários².

Na saúde materno-fetal, a melatonina destaca-se como antioxidante durante a gestação e o período perinatal²¹. Demonstrou papel relevante na proteção embrionária e, em modelos animais, pode prevenir o parto prematuro e lesões cerebrais fetais associadas à prematuridade⁷.

Por fim, na saúde oral e óssea, a melatonina apresenta potencial terapêutico na odontologia principalmente na periodontia e implantodontia²².

2.1.3 Segurança, Vantagens e Desvantagens

A melatonina é amplamente reconhecida como uma substância segura, apresentando um perfil favorável mesmo em doses elevadas^{13, 14, 23}. Estudos de curto prazo indicam que os efeitos adversos são raros e geralmente menos intensos do que os observados com benzodiazepínicos^{10, 15}. Recomenda-se, contudo, a utilização da menor dose eficaz para reduzir o risco de eventos indesejáveis¹⁶.

Os efeitos adversos relatados incluem náuseas e vômitos em alguns pacientes¹⁴, episódios de tontura¹³ e cefaleia¹⁵. Apesar do bom perfil de segurança, as evidências sobre o uso prolongado, especialmente em populações pediátricas e idosas, ainda são limitadas¹⁰.

2.1.4 Ações Antioxidantes e Anti-inflamatórias

A melatonina é amplamente reconhecida por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias^{2, 7, 12, 13}. atuando na neutralização direta de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio^{1, 2, 4, 12}. Essa ação protetora se estende a condições de estresse oxidativo, como a isquemia, e inclui a preservação da homeostase da glutatona, demonstrando eficácia superior às vitaminas C e E em modelos mitocondriais^{2, 3, 4}.

Do ponto de vista anti-inflamatório, a melatonina modula vias neuroinflamatórias e regula mediadores moleculares chave do processo inflamatório^{4, 7}. Seu mecanismo envolve a inibição da produção de oxidantes como óxido nítrico e nitrotirosina, a redução da ativação do fator nuclear kappa-B (NF-κB) e a supressão da expressão de ciclo-oxigenase (COX) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS)^{2, 4, 13}. Além disso, reduz a liberação de prostanoídes, leucotrienos e citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1 e IL-6, e inibe a infiltração de neutrófilos^{4, 13}.

2.1.5 Aplicações Odontológicas e Evidências Experimentais

Na odontologia, a melatonina tem sido amplamente estudada por seu potencial no manejo de doenças periodontais e na regeneração óssea¹². No metabolismo ósseo, atua promovendo a diferenciação de osteoblastos e estimulando a formação de tecido ósseo³. Em modelos animais, o uso sistêmico em doses de 25 a 50 mg/kg aumentou a neoformação óssea em distração osteogênica mandibular, com maior efeito na dose mais elevada¹². A aplicação local também demonstrou favorecer a osteointegração de implantes dentários e a formação de osso trabecular¹³.

Em relação à doença periodontal, a suplementação tópica ou sistêmica de melatonina (1–10 mg) em pacientes com periodontite mostrou melhora significativa em parâmetros clínicos, como profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e índice de sangramento gengival, além de reduzir biomarcadores inflamatórios e de reabsorção óssea, como CRP, IL-6 e RANKL¹⁴.

2.2 DOR, EDEMA E TRISMO PÓS-OPERATÓRIOS

A dor pós-operatória após a exodontia de terceiros molares é predominantemente inflamatória, resultante da sensibilização periférica dos nociceptores nos tecidos lesados e da sensibilização central no núcleo trigeminal espinal¹⁴. Sua intensidade atinge o pico entre 12 e

24 horas após o procedimento, diminuindo gradualmente entre o terceiro e o quinto dia, conforme o trauma cirúrgico, a técnica utilizada e a resposta inflamatória individual⁹. O controle adequado da dor é essencial não apenas para o conforto do paciente, mas também para reduzir limitações funcionais e o estresse psicológico, que podem amplificar a inflamação²⁴.

O edema pós-operatório ocorre principalmente devido ao aumento da permeabilidade vascular e ao extravasamento de proteínas plasmáticas para o espaço intersticial¹⁴. Sua magnitude depende da duração da cirurgia, da extensão do trauma tecidual e das características inflamatórias do paciente⁹. Clinicamente, o inchaço surge cerca de seis horas após o procedimento, atinge o máximo em torno de 48 horas e regride gradualmente após o terceiro dia²³.

O trismo, por sua vez, apresenta etiologia multifatorial, envolvendo edema, espasmo muscular induzido pela dor e possível envolvimento do músculo pterigoideo medial. Geralmente, manifesta-se entre 24 e 72 horas após a cirurgia, causando limitação funcional e desconforto durante a mastigação e a higienização bucal¹⁵.

2.2.1 Manejo Farmacológico e Não Farmacológico das Sequelas Pós-operatórias

O manejo da dor, do edema e do trismo após a cirurgia de terceiros molares envolve abordagens farmacológicas e, mais recentemente, terapias adjuvantes com potencial modulador da inflamação e do estresse oxidativo. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) continuam sendo o padrão-ouro no controle da dor e da inflamação devido à inibição das ciclooxygenases (COX) e consequente redução da síntese de prostaglandinas⁹. Fármacos como ibuprofeno, diclofenaco e cetoprofeno demonstram eficácia no alívio da dor e do edema, embora possam causar efeitos adversos, como irritação gastrointestinal, disfunção renal e reações de hipersensibilidade²⁴.

Os corticosteroides, especialmente a dexametasona e a metilprednisolona, também são amplamente utilizados pela sua capacidade de reduzir o edema e o trismo, por meio da inibição da fosfolipase A2 e da diminuição da produção de metabólitos do ácido araquidônico¹⁴. Esses agentes estabilizam membranas lisossômicas, reduzem a permeabilidade capilar e promovem recuperação mais rápida e confortável²³.

Mais recentemente, a melatonina tem sido investigada como terapia adjuvante no manejo pós-operatório, devido às suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antioxidantes^{12, 13,14}. Sua administração pré-operatória pode atenuar a liberação de mediadores inflamatórios e o estresse oxidativo, favorecendo melhores desfechos clínicos¹⁵. No entanto, os

resultados clínicos permanecem inconsistentes: alguns estudos relatam discreta redução da dor e do edema, enquanto outros não observam diferenças significativas em relação ao placebo^{15,23}.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Determinar o efeito do uso da melatonina 15 mg (sublingual) pré-operatória em dose única sobre os parâmetros: desconforto cirúrgico transoperatório, dor, edema e trismo pós-operatórios em procedimentos cirúrgicos bucais de extração de terceiros molares inferiores quando comparados ao placebo.

3.2 ESPECÍFICOS

- Determinar a tolerância à dor por meio do Algômetro;
- Avaliar o efeito do uso pré-operatório da Melatonina 15 mg sublingual, 45 minutos antes da extração de terceiros molares inferiores sobre o desconforto transoperatório utilizando o Questionário de Autopercepção da Cirurgia Bucal Dentoalveolar (QCirDental) e comparar os resultados com o placebo.
- Avaliar o efeito do uso pré-operatório da Melatonina 15 mg sublingual, 45 minutos antes da extração de terceiros molares inferiores sobre: a dor pós-operatória utilizando a escala visual de Dor (VAS-Dor 0-100); o edema, utilizando a escala visual de Edema (VAS-Edema 0-100); e o trismo utilizando a escala de autopercepção do trismo (0-5) e comparar os resultados com o placebo.
- Mensurar a abertura de boca com régua milimetrada entre as incisais dos incisivos superiores e inferiores no sétimo dia de pós-operatório e comparar o efeito do uso da melatonina 15 mg sublingual pré-operatória e placebo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo foi delineado como um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em uma clínica da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Antes do início da pesquisa, o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional (Número de Aprovação: 6.850.728 em 27 de maio de 2024) (Anexo A) e registrado prospectivamente no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC; RBR- 7h4zchf). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), e o estudo foi conduzido em rigorosa conformidade com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

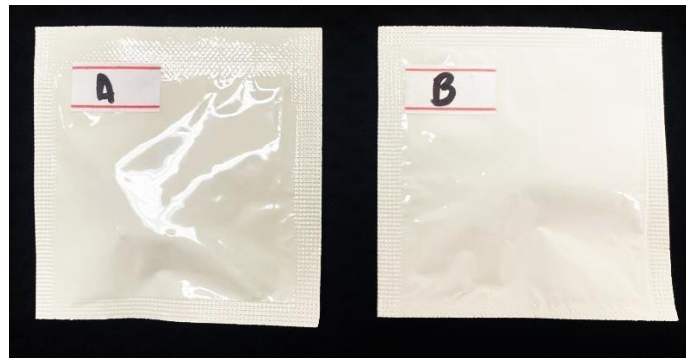
Os critérios de inclusão contemplaram pacientes com indicação para extração de pelo menos um terceiro molar mandibular (direito ou esquerdo), com idade entre 18 e 26 anos, sem doença sistêmica ou com condições bem compensadas, classificadas como ASA I ou ASA II, segundo a *American Society of Anesthesiologists*, e que consentiram em participar mediante assinatura do TCLE.

Os critérios de exclusão incluíram pacientes em uso rotineiro ou diário de melatonina, ansiolíticos, antidepressivos, neurolépticos ou outras drogas com ação no sistema nervoso central; indivíduos com alergia conhecida à melatonina, anestésicos locais ou medicações de resgate que não pudessem ser substituídas sem comprometer o protocolo do estudo; pacientes com transtornos psiquiátricos; pressão arterial $\geq 160/100$ mmHg; gestantes ou lactantes; pacientes classificados como ASA III ou ASA IV; procedimentos cirúrgicos com duração superior a 45 minutos após a infiltração anestésica; terceiros molares com elevado grau de dificuldade cirúrgica; indivíduos que retiraram o consentimento; e aqueles que não retornaram para o acompanhamento pós-operatório de sete dias ou não entregaram o diário de avaliação pós-operatória. Adicionalmente, foram excluídos os pacientes que apresentaram dor pré-operatória moderada a grave e aqueles que desenvolveram alveolite seca durante o período pós-operatório.

4.3 PREPARO DAS MEDICAÇÕES

A preparação do placebo e da melatonina foi realizada por um profissional externo, sob condições rigorosamente controladas, a fim de garantir a integridade do estudo. Ambos os tratamentos foram acondicionados em comprimidos sublinguais idênticos em cor e peso, assegurando o mascaramento. As amostras foram seladas e rotuladas como “Medicação A” e “Medicação B”, com a codificação registrada e mantida em sigilo pelo administrador do estudo conforme mostra a Figura 1.

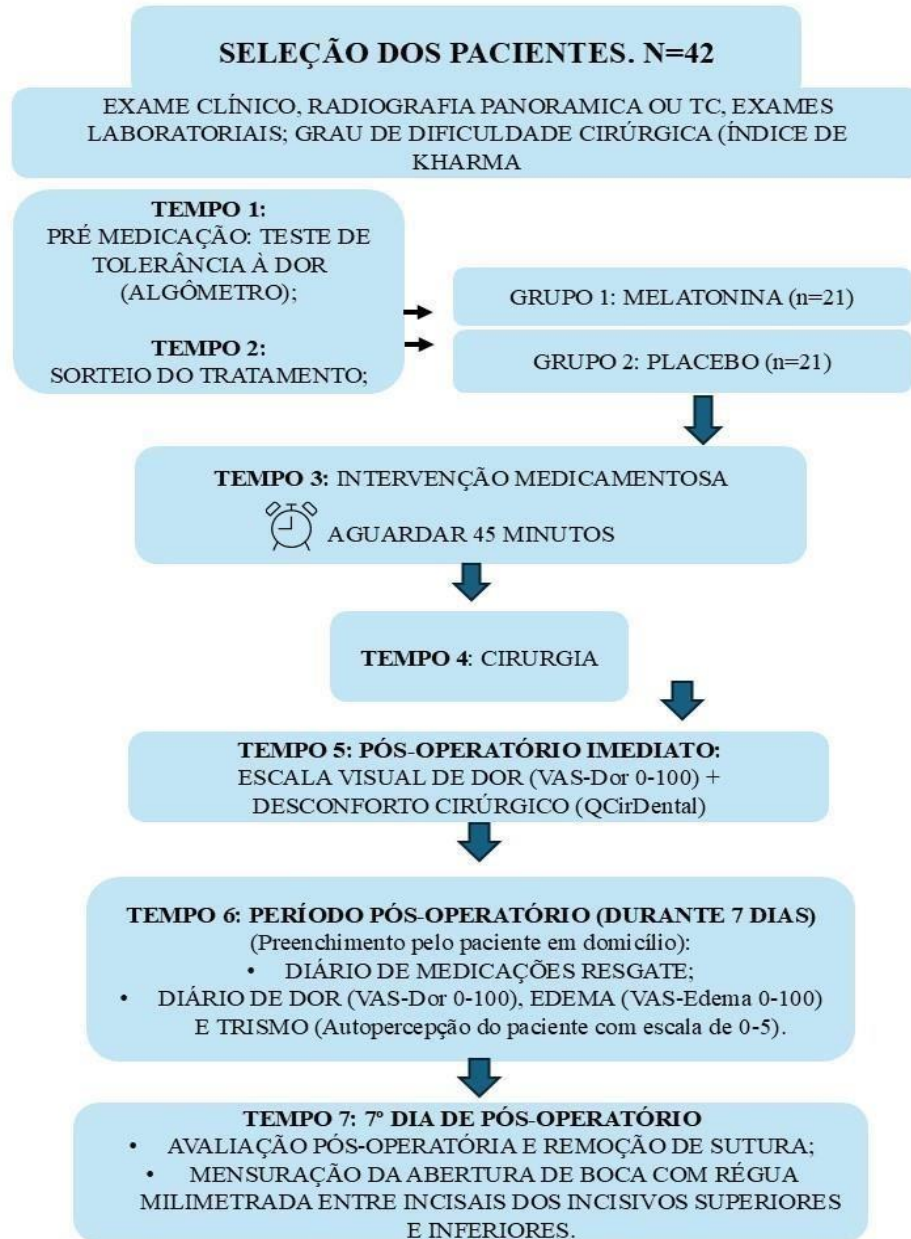
Figura 1: Envelopes das medicações rotuladas como “A” e “B”



Fonte: a autora.

4.4 DESENHO EXPERIMENTAL (FIGURA 2).

Figura 2: Desenho Experimental



Fonte: a autora.

4.5 ETAPAS DO ESTUDO

4.5.1 Avaliação Inicial

Na primeira consulta, os participantes passaram por avaliação clínica, onde foi realizada a anamnese e exame físico, solicitação de radiografia panorâmica ou Tomografia Computadorizada Cone Beam (TCCB) para classificação do terceiro molar a ser extraído, além de exames laboratoriais, compondo a triagem inicial para confirmar a elegibilidade.

4.5.1.1 Classificação do terceiro molar a ser extraído

O terceiro molar eleito para ser extraído foi classificado de acordo com o Índice de Kharmá (2014)²⁵ (Apêndice B) que constitui um sistema abrangente e padronizado para estimar o grau de dificuldade cirúrgica na extração de terceiros molares, permitindo maior precisão no planejamento operatório e na previsão de potenciais complicações. Esse índice integra múltiplos critérios anatômicos e clínicos, incluindo a angulação do dente, a profundidade de inclusão, a relação com o ramo mandibular, o espaço disponível para erupção e a proximidade com o canal mandibular e a morfologia radicular. Cada variável recebe uma pontuação específica, cujo somatório determina o grau de complexidade do procedimento, classificado em fácil, dificuldade leve, dificuldade moderada e difícil. Ao contemplar simultaneamente fatores estruturais, espaciais e funcionais, o Índice de Kharmá oferece uma avaliação mais objetiva e detalhada da complexidade cirúrgica, constituindo um instrumento relevante para a tomada de decisão clínica e para a estratificação de risco em cirurgias de terceiros molares.

O elemento dentário foi classificado pelo pesquisador cirurgião operador utilizando os exames de imagem panorâmica e TCCB.

4.5.2 Tempo 1

4.5.2.1 Mensuração basal - tolerância à dor

Para avaliar a tolerância à dor, utilizou-se um algômetro de pressão (MED.DOR®, Minas Gerais, Brasil) (Figura 3). A sonda do dispositivo foi posicionada sobre a região tenar da mão do paciente, aplicando-se pressão contínua até que o participante relatasse a sensação de dor, momento em que o valor foi registrado. Valores mais altos corresponderam a maior tolerância à dor.

Figura 3: Algômetro de pressão.



Fonte: A autora.

4.5.3 Tempo 2

4.5.3.1 Randomização e mascaramento

Os participantes foram alocados aleatoriamente no grupo placebo ou melatonina por meio de um processo de seleção aleatória, no qual cada participante retirava um papel de um envelope opaco contendo as designações de grupo. Esse método assegurou que nem os participantes nem os pesquisadores pudessem prever ou influenciar a alocação dos grupos, preservando a integridade da randomização. Os participantes, cirurgiões e coletores de dados permaneceram cegos quanto às alocações dos grupos.

4.5.4 Tempo 3

4.5.4.1 Intervenção medicamentosa

Após a randomização, foi realizada a intervenção medicamentosa, seguida de um intervalo de 45 minutos antes do início do procedimento cirúrgico.

4.5.5 Tempo 4

4.5.5.1 Procedimento cirúrgico

As cirurgias foram realizadas por cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais e residentes de Cirurgia Bucomaxilofacial do segundo e terceiro ano. A execução do procedimento foi feita em conformidade com a técnica cirúrgica de extração de terceiros molares inferiores descrita na literatura, respeitando todos os princípios e estruturas anatômicas importantes. O ambiente cirúrgico foi devidamente preparado de acordo com as normas de biossegurança da Universidade Estadual de Ponta Grossa e os materiais foram corretamente esterilizados. A lavagem cirúrgica das mãos do operador e auxiliar foi realizada com clorexidina 2%. A antisepsia intra e extraoral do paciente foi realizada com clorexidina 0,12% não alcoólica e Iodopovidona tópica respectivamente. Foram utilizados campos estéreis posicionados na mesa cirúrgica, sobre o paciente e na proteção do refletor e manguitos.

O procedimento foi realizado da seguinte maneira: Inserção de anestésico tópico benzocaína 200mg/g (BENZOTOP®) na região a ser inserida a agulha de injeção anestésica; Anestesia local de bloqueio do nervo alveolar inferior, lingual e bucal com Cloridrato de Mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000; Retalho avelanal; Osteotomia e odontosecção (a depender da necessidade do caso) com brocas 702 em alta rotação e peça reta; Exérese com alavancas e fórceps (a depender da necessidade do caso); Curetagem e regularização do alvéolo (a depender da necessidade do caso); Irrigação abundante com soro fisiológico 0,9%; Sutura com fio Nylon 4-0; Orientação para o paciente morder gaze na região operada por 20 minutos após o término da cirurgia.

Para a caracterização do procedimento cirúrgico, foi levado em consideração: Dente extraído (48 - lado direito ou 38 - lado esquerdo); Classificação do elemento dentário em relação ao grau de dificuldade cirúrgica de acordo com o Índice de Kharma (2014) a partir da avaliação imaginológica; Tempo da cirurgia: contado a partir da finalização da técnica anestésica até o término da sutura e obtenção da hemostasia adequada; Número de tubetes de Cloridrato de Mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000 utilizados e necessidade de reaplicação da anestesia durante o procedimento cirúrgico; Necessidade de confecção de retalho, osteotomia, odontosecção, uso de instrumento rotatório; Complicações transoperatórias tais como: fratura de raízes, hemorragia, crise de ansiedade, urgência ou emergência sistêmica.

4.5.6 Tempo 5

4.5.6.1 Pós-operatório imediato

No pós-operatório imediato foram registrados o desconforto cirúrgico utilizando o Questionário de Autopercepção em Cirurgia Oral Dentoalveolar (QCirDental) (Apêndice C) e o nível de dor por meio da Escala Visual Analógica (VAS- Dor 0–100) (Apêndice D).

4.5.6.2 Desconforto cirúrgico

O QCirDental (Apêndice C) foi desenvolvido para quantificar os efeitos negativos e o desconforto percebidos pelos pacientes durante o período perioperatório imediato de cirurgias dentoalveolares. É composto por 20 questões, respondidas em escala de desconforto de 0 a 10, e pode ser dividido em três dimensões: Experiência e Sensações Físicas da Cirurgia Dental, Percepções Gerais e Experiência do Paciente em Perda Dentária. A dimensão “Experiência e Sensações Físicas da Cirurgia Dental” (QCirPhysF) inclui questões relacionadas ao procedimento cirúrgico e às sensações físicas experimentadas pelo paciente. Como estudos recentes indicam que o questionário completo pode ser reduzido a essa dimensão, a análise foi baseada apenas neste domínio^{26, 27}.

4.5.6.3 Dor

A Escala Visual Analógica (VAS-Dor) (0–100) (apêndice D) foi utilizada para avaliar a percepção de dor dos pacientes às 3, 6 e 12 horas pós-operatórias, bem como na manhã e à noite do segundo dia pós-operatório.

4.5.6.4 Orientações pós-operatórias

Os pacientes foram orientados com as seguintes instruções pós-operatórias: Fazer o uso apenas das medicações prescritas e no tempo prescrito; Iniciar o bochecho prescrito 24h depois da cirurgia; Optar por dieta pastosa nos primeiros 3 dias de pós-operatório de temperatura ambiente a fria; Higienizar a região operada com gaze embebida no bochecho prescrito, 2x ao dia, por 7 dias; Higienizar demais dentes e cavidade oral com pasta, escova de dentes e fio dental; Repousar nos primeiros 3 dias de pós-operatório; Realizar compressa de gelo na pele da face sobre a região do dente operado durante as primeiras 48 horas

de pós-operatório; Não carregar ou erguer peso nos primeiros 3 dias de pós-operatório; Não realizar o hábito de cuspir; Não utilizar canudinho, preferir tomar líquidos em copos; Em caso de sangramento, realizar compressão com gaze limpa sobre a ferida e aguardar 15 minutos. Por fim, em caso de sangramento excessivo ou sinais de infecção, o paciente foi orientado a entrar em contato imediatamente com o cirurgião operador responsável.

4.5.7 Tempo 6

4.5.7.1 Prescrição medicamentosa pós-operatória e medicação de resgate

As medicações pós-operatórias incluíram analgésicos por até três dias, consistindo em dipirona sódica 1 g a cada 6 horas ou paracetamol 750 mg a cada 6 horas em pacientes alérgicos à dipirona; anti-inflamatórios por até três dias, sendo diclofenaco potássico 50 mg a cada 8 horas ou nimesulida 100 mg a cada 12 horas em casos de alergia ao diclofenaco; antibióticos, amoxicilina 500 mg a cada 8 horas por sete dias ou clindamicina 300 mg a cada 8 horas em pacientes alérgicos à amoxicilina; e solução de digluconato de clorexidina 0,12% para bochechos por 30 segundos a cada 12 horas durante sete dias, iniciando-se 24 horas após o término da cirurgia. Os pacientes foram orientados a suspender o uso de analgésicos e anti-inflamatórios na ausência de dor significativa. Todo o uso de medicação de resgate foi registrado em um diário pós-operatório específico (Apêndice E).

4.5.7.2 Período pós-operatório durante sete dias

O período pós-operatório de sete dias foi monitorado por meio de diários preenchidos pelos pacientes em domicílio, contemplando informações sobre o uso de medicações de resgate, dor (VAS-Dor 0–100) (Apêndice D), edema (VAS-Edema 0–100) (Apêndice D) e trismo, avaliado por autopercepção em escala de 0 a 5 (Apêndice F).

4.5.7.3 Edema

O edema foi avaliado por autopercepção dos pacientes, utilizando a Escala Visual Analógica (VAS-Edema) (0–100) (Apêndice D), aplicada diariamente pela manhã do primeiro ao quinto dia pós-operatório.

4.5.7.4 Trismo

O trismo foi avaliado por autopercepção dos pacientes durante cinco dias pós-operatórios, utilizando uma escala de 0 a 5 (Apêndice F), sendo: (1) Sem alteração em relação ao normal; (2) Redução leve; (3) Aproximadamente metade do normal; (4) Menos da metade do normal; e (5) Quase nenhuma abertura. Além disso, no sétimo dia pós-operatório, foi medida a abertura bucal máxima com uma régua milimetrada, posicionada entre as bordas incisais dos incisivos centrais superiores e inferiores.

4.5.8 Tempo 7

4.5.8.1 Sétimo dia de pós-operatório

Após sete dias do procedimento cirúrgico, o paciente retornou à clínica de pesquisa da UEPG para avaliação pós-operatória, incluindo a remoção de sutura e a mensuração da abertura bucal com régua milimetrada posicionada entre os incisivos superiores e inferiores.

4.5.9 Tamanho Amostral e Poder Estatístico

Uma análise de poder estatístico a priori foi realizada utilizando o software G*Power (versão 3.1), para um teste F em uma ANOVA de medidas repetidas com um fator entre sujeitos (dois grupos paralelos; alocação 1:1) e cinco medidas intraindividuais de dor (3 h, 6 h, 12 h, manhã seguinte e final do dia).

Assumindo um tamanho de efeito entre grupos ($f = 0,40$), nível de significância $\alpha = 0,05$, poder desejado $(1 - \beta) = 0,90$, e uma correlação média entre medidas repetidas de 0,50 (esfericidade assumida), o tamanho mínimo de amostra necessário foi de 42 participantes (21 por grupo).

Esse tamanho amostral garante poder $\geq 90\%$ para detectar o efeito entre grupos especificado ao longo dos cinco pontos de avaliação, com teste bicaudal e nível de significância $\alpha = 0,05$.

4.5.10 Métodos Estatísticos

As análises estatísticas foram planejadas para serem conduzidas utilizando o software JAMOV (https://www.jamovi.org/, versão 2.7.6). As estatísticas descritivas foram expressas como médias e desvios-padrão para variáveis contínuas e como frequências e

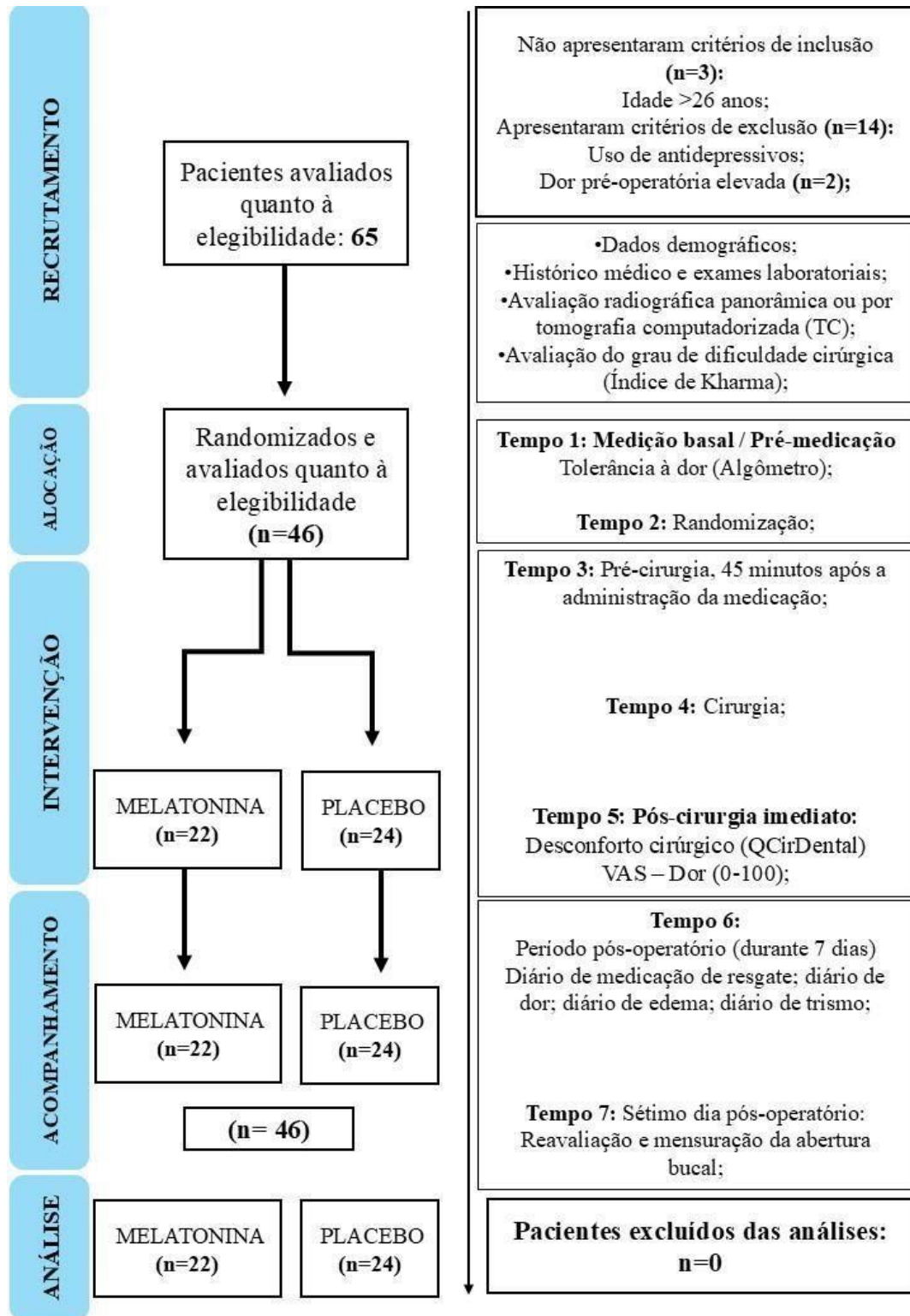
porcentagens para variáveis categóricas. A distribuição dos dados e a homogeneidade das variâncias foram verificadas pelos testes de *Shapiro–Wilk* e *Levene*, respectivamente.

As comparações entre grupos para variáveis contínuas com distribuição normal foram realizadas por meio do teste *t de Student*, enquanto o teste de *Mann–Whitney U* foi aplicado para dados sem distribuição normal. As variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste do qui-quadrado (*Chi-square*).

A dor pós-operatória foi analisada por meio de ANOVA de medidas repetidas, considerando cinco momentos de avaliação (3 h, 6 h, 12 h, manhã e noite do segundo dia pós-operatório). O modelo foi projetado para avaliar os efeitos entre grupos e controlar possíveis covariáveis, incluindo o uso de medicação de resgate e o desconforto intraoperatório. O edema foi analisado com ANOVA de medidas repetidas ao longo dos cinco dias pós-operatórios. O trismo foi avaliado pelo teste do qui-quadrado para os dados categóricos de autoavaliação e pelo teste *t de Student* para as medidas contínuas de abertura interincisal no sétimo dia. Todos os testes foram conduzidos de forma bicaudal, com nível de significância de $\alpha = 0,05$.

4.5.11 Fluxograma do Estudo (Figura 4)

Figura 4: Fluxograma do estudo.



Fonte: a autora.

5 RESULTADOS

5.1 COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA

Foram avaliados 65 pacientes quanto à elegibilidade. Desses, três foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão (idade superior a 26 anos), quatorze por atenderem aos critérios de exclusão do uso de antidepressivos e dois excluídos devido a presença de dor pré-operatória elevada. Portanto, 46 participantes foram considerados aptos e randomizados em dois grupos: grupo Melatonina (n=22) e grupo Placebo (n=24).

Os 46 pacientes da amostra foram submetidos à cirurgia de extração de terceiros molares mandibulares, sendo a maioria do sexo feminino (35; 76%). Nenhum paciente relatou dor significativa antes do procedimento. A idade variou de 18 a 26 anos, com média de 21 anos. Não foram observadas diferenças entre os grupos cirúrgico/medicamentoso quanto à distribuição por sexo (Qui-quadrado, $p = 0,6$), idade (teste *t de Student*, $p = 0,7$) e índice de massa corporal (IMC) (teste de *Mann–Whitney*, $p = 0,9$). Ambos os grupos apresentaram tolerância à dor semelhante, de acordo com o teste de algometria por pressão (teste *t de Student*, $p = 0,2$).

5.2 CARACTERÍSTICAS CIRÚRGICAS

De acordo com os critérios de classificação de dificuldade cirúrgica de Kharma, 6 procedimentos foram classificados como fáceis, 32 como de dificuldade leve e 8 como de dificuldade moderada. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos cirúrgico/medicamentoso quanto à classificação de Kharma (Qui-quadrado, $p = 0,54$), conforme descrito na Tabela 1. O tempo cirúrgico médio para a conclusão dos procedimentos foi semelhante entre os grupos de intervenção (teste de *Mann–Whitney*, $p = 0,7$; Melatonina: 27 minutos versus Placebo: 25 minutos). O volume de anestésico utilizado também foi semelhante entre os grupos cirúrgicos (teste de *Mann–Whitney*, $p = 0,6$).

Tabela 1: Características basais dos terceiros molares inferiores extraídos, por grupo de estudo.

Características do Terceiro Molar	Melatonina (N=22)	Placebo (N=24)	Teste Estatístico (x ²)
Posição (Kharma)			p = 0.66
Mesioangular	4 (18.2)	7 (29.2)	
Horizontal	4 (18.2)	6 (25.0)	
Vertical	12 (54.5)	9 (37.5)	
Distoangular	2 (9.1)	2 (8.3)	
Relação com o ramo mandibular (Kharma)			p = 0.32
Classe 1	16 (72.7)	13 (54.2)	
Classe 2	6 (27.3)	10 (41.7)	
Classe 3	0 (0.0)	1 (4.2)	
Profundidade (Kharma)			p = 0.46
Nível A	0 (0.0)	1 (4.2)	
Nível B	14 (63.6)	12 (50.0)	
Nível C	8 (36.4)	11 (45.8)	
Forma Radicular (Kharma)			p = 0.33
Convergente	13 (59.1)	19 (79.2)	
Divergente	7 (31.8)	4 (16.7)	
Bulbosa	2 (9.1)	1 (4.2)	
			p = 0.18
Raízes fusionadas	7 (31.8)	3 (12.5)	
Duas Raízes	13 (59.1)	20 (83.3)	
Três Raízes	2 (9.1)	1 (4.2)	
Relação das raízes com o canal mandibular			p = 0.16
Igual ou superior a 2mm	15 (68.2)	10 (41.7)	
Menor que 2mm sem contato	3 (13.6)	8 (33.3)	
Raíz sobreposta ao canal	4 (18.2)	6 (25.0)	
Curvatura Radicular			p = 0.54
Raízes retas	7 (31.8)	11 (45.8)	
Curvatura favorável	9 (40.9)	9 (37.5)	
Curvatura desfavorável	6 (27.3)	4 (16.7)	

X² = Teste do Qui-Quadrado.

5.3 DESCONFORTO CIRÚRGICO

O desconforto relatado pelos pacientes durante o período intraoperatório, avaliado por meio do *Self-Perception Questionnaire of Dentoalveolar Oral Surgery* (QCirDental – Domínio de Sensações Físicas), é apresentado na Tabela 2. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para nenhum dos itens, nem para o escore total da dimensão.

Tabela 2: Comparação dos escores de desconforto intraoperatório (Domínio de Sensações Físicas do QCirDental) entre os grupos Melatonina e Placebo.

QCirDental Dimension 1: Dental Surgery Experience and Physical Feelings (PF)		Melatonin (Mean-SD)	Placebo (Mean-SD)	Total	p-value
PF.1	1. Eu me senti nervoso durante a cirurgia	5.0 (2.8)	3.6 (2.9)	4.2 (2.9)	0.11 (a)
PF.2	18. Eu me senti angustiado durante a cirurgia	3.9 (3.1)	2.4 (2.9)	3.1 (3.1)	0.10 (b)
PF.3	9. O tempo da cirurgia (O tempo de duração da cirurgia)	1.2 (2.3)	0.7 (1.1)	0.9 (1.8)	0.94 (b)
PF.4	4. A impressão que eu tive dos machucados na minha boca (machucados, feridas)	2.1 (2.0)	1.1 (1.2)	1.6 (1.7)	0.13 (b)
PF.5	6. A dor que eu senti durante a anestesia	3.1 (3.0)	3.0 (2.3)	3.1 (2.7)	0.86 (b)
PF.6	3. Os líquidos e sangue na minha boca	1.5 (2.0)	1.5 (1.7)	1.5 (1.8)	0.81 (b)
PF.7	7. A dor que eu senti durante a cirurgia	2.3 (2.8)	2.6 (2.7)	2.5 (2.7)	0.47 (b)
PF.8	8. Os barulhos e os ruídos dos instrumentos cirúrgicos	2.6 (2.9)	2.5 (3.1)	2.5 (3.0)	0.90 (b)
PF.9	2. Os comentários que os dentistas fizeram durante a minha cirurgia	0.5 (1.5)	0.3 (0.9)	0.4 (1.2)	0.91 (b)
PF.10	17. Os materiais ou instrumentos que colocaram na minha boca	1.6 (2.1)	0.9 (1.2)	1.2 (1.7)	0.29 (b)
PF.11	4. Eu tive medo da anestesia.	3.7 (3.1)	3.0 (2.8)	3.3 (3.0)	0.41 (b)
Média parcial da soma total das pontuações (Escala de 0-10 por pergunta)		29.1 (21.3)	22.6 (14.9)	25.7 (18.3)	0.54 (b)

(a) Teste *t* de Student; (b) Teste de Mann-Whitney (com base nos pressupostos dos testes de Levene e Shapiro-Wilk).

5.4 DOR TRANSOPERATÓRIA

A dor intraoperatória, avaliada por uma Escala Visual Analógica (VAS–Dor) ao longo do procedimento cirúrgico, não apresentou diferenças entre os grupos (Mann-Whitney, $p = 0,67$; média VAS–Dor Melatonina = 12,9; média VAS–Dor Placebo = 12,5). A necessidade de reinjeção anestésica durante o período intraoperatório foi semelhante entre os grupos (Qui-quadrado, $p = 0,93$).

5.5 DOR PÓS-OPERATÓRIA

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos Melatonina e Placebo quanto ao consumo de anti-inflamatórios (Mann-Whitney, $p = 0,34$), analgésicos (Mann-Whitney, $p = 0,08$) ou da soma de ambos (Mann-Whitney, $p = 0,30$) nos dois primeiros dias pós-operatórios.

A análise de medidas repetidas (ANOVA) para dor, considerando cinco momentos de avaliação (3 h, 6 h, 12 h, manhã e final do segundo dia pós-operatório), não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Melatonina e Placebo (ANOVA de medidas repetidas, entre grupos, $p = 0,67$).

Mesmo após o controle para o uso de medicação (analgésicos + anti-inflamatórios, $p = 0,67$) e para o desconforto durante a cirurgia (QCirDental – Sensações Físicas, $p = 0,63$), não foram observadas diferenças. A Tabela 3 apresenta a variação da dor em função do tempo e do tratamento.

Tabela 3: Escore de dor pós-operatória (VAS) ao longo do tempo, por grupo de estudo.

Tempo	Tratamento	Escore	SD	Valor de p
Dor 3 h	Melatonina	36.1	26.1	0.64
	Placebo	36.2	35.2	
Dor 6 h	Melatonina	29.6	17.5	0.84
	Placebo	31.9	26.4	
Dor 12 h	Melatonina	21.9	16.3	0.90
	Placebo	25.3	23.9	
Dor primeira manhã (Dia 2)	Melatonina	16.1	15.1	0.69
	Placebo	20.6	21.6	
Dor final do dia (Dia 2)	Melatonina	16.9	20.1	0.92
	Placebo	19.5	21.9	

Os valores de p são baseados no teste *U de Mann-Whitney*, aplicado devido a violações da homogeneidade de variâncias (teste de *Levene*) e/ou da normalidade (teste de *Shapiro-Wilk*).

5.6 EDEMA

As medidas de edema realizadas todas as manhãs, do primeiro ao quinto dia pós-operatório, não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos Melatonina e Placebo (ANOVA de medidas repetidas, comparação entre grupos, $p = 0,26$).

5.7 TRISMO

A abertura bucal foi avaliada por meio de autoavaliação dos pacientes em uma escala categórica de cinco pontos: (1) sem alteração em relação ao normal; (2) leve redução; (3) aproximadamente metade do normal; (4) menos da metade do normal; ou (5) quase nenhuma abertura.

Não foram encontradas diferenças significativas na distribuição das respostas entre os grupos Melatonina e Placebo em nenhum dos períodos avaliados (teste do Qui-quadrado: Dia 1, $p = 0,99$; Dia 2, $p = 0,84$; Dia 3, $p = 0,67$; Dia 4, $p = 0,97$; Dia 5, $p = 0,50$).

Adicionalmente, no sétimo dia pós-operatório, a abertura bucal foi avaliada clinicamente por medida interincisal com paquímetro, não havendo diferenças entre os grupos (teste *t* de Student, $p = 0,79$; média Melatonina = 44,6 mm; média Placebo = 43,9 mm).

6 DISCUSSÃO

O presente ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a administração pré-operatória de 15 mg de melatonina na extração de terceiros molares mandibulares, não demonstrando superioridade em relação ao placebo quanto à dor trans e pós-operatória, desconforto cirúrgico, edema, trismo ou necessidade de medicação de resgate. Embora negativos, esses resultados são clínica e cientificamente relevantes, contrastando com estudos que atribuem à melatonina efeitos anti- inflamatórios, antioxidantes e analgésicos ^{4, 7}.

Esses achados não são isolados. Em contexto semelhante, Cobo-Vázquez et al. (2014)¹³ investigaram a aplicação local de 3 mg de melatonina no alvéolo após a extração de terceiros molares e não observaram diferenças significativas na concentração de IL-6 ou na densidade óssea radiográfica em comparação ao placebo. A ausência de efeito, tanto de forma sistêmica no presente estudo quanto local no de Cobo-Vázquez et al. (2014)¹³, apoia a hipótese de que a melatonina pode não ser eficaz na modulação da inflamação pós-traumática aguda em pacientes saudáveis.

De forma consistente, outro estudo do mesmo grupo de pesquisa²⁷ que avaliou a administração prévia de paracetamol-codeína, também não demonstrou superioridade em relação ao placebo no controle da dor e do desconforto intraoperatórios. Esses achados sugerem que a modulação de desfechos pós-operatórios com uma única dose prévia é limitada, indicando que a dificuldade observada não é exclusiva da melatonina e refletindo a complexidade da resposta inflamatória e dolorosa nesse procedimento.

Os resultados do presente estudo, que não demonstraram efeito analgésico da melatonina, contrastam com alguns relatos da literatura, mas estão em consonância com outros. Katariya e Malaiappan (2023)²³ observaram que uma dose prévia de apenas 2 mg de melatonina foi tão eficaz quanto o cetorolaco, um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) de referência, na prevenção da dor durante cirurgias periodontais com retalho aberto. Essa discrepância — eficácia com 2 mg versus ineficácia com 15 mg — sugere que os efeitos da melatonina não seguem uma relação dose-resposta linear simples e podem variar conforme o tipo de procedimento cirúrgico e os desfechos avaliados.

Além disso, a ansiedade pré-operatória em pacientes submetidos à extração de terceiros molares constitui fator relevante na modulação da dor. Estudos do mesmo grupo^{28, 29} demonstram que a ansiedade pré-operatória é um preditor significativo de desconforto transoperatório, o qual, por sua vez, influencia diretamente a intensidade

da dor pós-operatória. Assim, a ausência de redução da dor observada neste estudo pode ser parcialmente explicada pela incapacidade da melatonina de interromper a sequência “ansiedade → desconforto → dor” em um procedimento intrinsecamente ansiogênico, como a extração de terceiros molares.

Nesse contexto, o uso do instrumento QCirDental representa uma escolha metodológica robusta, pois permite uma avaliação mais precisa da experiência do paciente para além da dor. Ao captar o desconforto intraoperatório como mediador entre a ansiedade pré-operatória e a dor pós-operatória^{26, 30}, o instrumento fornece uma perspectiva abrangente e centrada no paciente, que considera os fatores físicos e emocionais que influenciam os desfechos cirúrgicos.

A extração de terceiros molares constitui um modelo bem estabelecido para o estudo da dor inflamatória aguda, associada à liberação de mediadores inflamatórios e ao estresse oxidativo⁸. A melatonina, teoricamente eficaz nesse contexto, atua inibindo citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , bem como enzimas da cascata inflamatória, incluindo COX-2 e 5-LOX^{4, 7}. A ausência de benefício clínico observada neste estudo levanta questionamentos sobre a aplicabilidade desses mecanismos no manejo da dor aguda.

A dor, o edema e o trismo estão entre as manifestações pós-operatórias mais comuns³¹, resultantes da resposta inflamatória fisiológica à lesão tecidual cirúrgica, amplamente investigada na odontologia³². Quando esse processo não é adequadamente controlado, pode gerar efeitos adversos mais intensos e prolongados, reforçando a necessidade de esclarecer se a melatonina pode exercer um papel clinicamente relevante na modulação da inflamação aguda pós-operatória.

Além disso, deve-se considerar a interação da melatonina com diferentes tipos de dor. Grande parte das evidências que sustentam seu potencial analgésico provém de estudos sobre dor crônica ou neuropática. Kuthati et al. (2019)²⁰ e Chaudhry et al. (2021)⁷ descrevem os mecanismos pelos quais a melatonina alivia essas dores, como na fibromialgia, envolvendo a modulação dos receptores opioides, GABAérgicos e NMDA. Por outro lado, a dor pós-operatória decorrente da extração de terceiros molares é predominantemente aguda, nociceptiva e inflamatória, sugerindo que os efeitos da melatonina podem ser mais eficazes na modulação da sensibilização central — característica da dor crônica e neuropática — do que na supressão da inflamação periférica aguda, contexto em que os AINEs demonstram maior eficácia²⁴.

Uma possível explicação para a divergência de resultados está na diferença entre inflamação aguda e crônica. Em condições crônicas, como a periodontite, a melatonina demonstrou benefícios clínicos relevantes^{14, 22}, sugerindo que sua ação moduladora pode ser

mais eficaz em contextos de inflamação persistente do que em eventos agudos e intensos, como a extração de terceiros molares. A ausência de efeito clínico neste estudo indica que, diante da dor inflamatória aguda intensa, os mecanismos teóricos da melatonina podem ser insuficientes ou exigir protocolos distintos de administração, como doses repetidas, para alcançar eficácia clínica.

A dor pós-operatória aguda é predominantemente manejada com AINEs, considerados terapia de primeira linha^{9, 15}. Metanálises em rede confirmam sua alta eficácia, especialmente quando combinados ao paracetamol²⁴. No presente estudo, o uso padronizado de AINEs e analgésicos pode ter mascarado efeitos sutis da melatonina, cujo benefício pode não ser aditivo em regimes já eficazes^{2, 11}.

O papel antioxidante da melatonina é amplamente documentado, destacando sua capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e estimular enzimas antioxidantes endógenas^{2, 4}. O trauma cirúrgico decorrente da extração de terceiros molares induz estresse oxidativo significativo, com alterações em biomarcadores como MPO, MDA e GSH⁸. A ausência de efeito clínico sugere que sua contribuição antioxidante pode ter sido insuficiente ou ofuscada pelos efeitos dos AINEs.

Outro ponto relevante refere-se à dose de melatonina utilizada (15 mg). Boutin et al. (2023)¹ destacam que muitos dos benefícios relatados derivam de estudos pré-clínicos com concentrações “suprafisiológicas”, muito superiores aos níveis clínicos. Embora 15 mg seja considerada uma dose elevada, a relação dose-resposta da melatonina não é linear. Cruz-Sanabria et al. (2024)¹⁶ demonstraram que a eficácia máxima para a promoção do sono ocorre em 4 mg/dia, sugerindo saturação ou efeitos paradoxais em doses mais altas. Assim, 15 mg podem exceder a faixa ideal para efeitos anti-inflamatórios, potencialmente induzindo dessensibilização ou refratariedade dos receptores MT1 e MT2^{5, 6}, especialmente o MT2, associado aos efeitos antinociceptivos^{7,18}.

A farmacocinética oral da melatonina é caracterizada por rápida absorção e metabolismo de primeira passagem significativo, resultando em meia-vida curta (aproximadamente 50 minutos em formulações de liberação imediata). Uma única dose pré-operatória pode não oferecer cobertura anti-inflamatória e analgésica sustentada durante as 6, 12 ou 24 horas pós-operatórias, período de pico da dor e do edema. Estudos futuros poderiam investigar regimes de doses múltiplas ou formulações de liberação prolongada².

Outro aspecto relevante é a população estudada, composta por adultos jovens e saudáveis (18–26 anos). Esse grupo geralmente apresenta produção endógena de melatonina

robusta em comparação a indivíduos mais velhos, cuja síntese declina progressivamente. Poza et al. (2022)⁵ e outros autores sugerem que a terapia de reposição com melatonina pode ser mais eficaz em populações com deficiência endógena, como idosos. Em indivíduos jovens com ciclo circadiano preservado, o impacto de uma dose exógena pode ser menos pronunciado, especialmente se a cirurgia não causar perturbações significativas no sono.

A segurança da melatonina, mesmo em altas doses, representa uma vantagem notável, conforme demonstrado por Andersen et al. (2016)¹⁰ e Kaye et al. (2024)², que relataram apenas efeitos adversos leves, comparáveis aos do placebo. A ausência de eventos adversos significativos no presente estudo corrobora esse perfil favorável, apoiando novas investigações sobre seu potencial terapêutico em diferentes dosagens e regimes de administração. A escolha da via sublingual teve como objetivo contornar o metabolismo de primeira passagem, uma estratégia farmacocinética reconhecida por aumentar a biodisponibilidade. Contudo, mesmo com absorção potencialmente otimizada, nenhum efeito clínico foi observado, sugerindo que a limitação central pode residir não na concentração plasmática, mas na adequação da dose, do momento da administração e do mecanismo de ação em relação ao tipo específico de lesão.

O estudo de Lin et al. (2023)³³ oferece uma perspectiva inovadora ao avaliar os níveis endógenos de melatonina salivar em pacientes antes de uma cirurgia de enxerto gengival, em vez de administrar a substância exogenamente. Os autores observaram que maiores concentrações endógenas pré-operatórias de melatonina estavam associadas a uma cicatrização mais rápida do sítio doador no palato. Além disso, a administração de diazepam para reduzir o estresse pareceu favorecer a cicatrização ao manter níveis mais elevados de melatonina no pós-operatório. Esses achados levantam a hipótese de que a eficácia da suplementação exógena pode depender dos níveis basais dos pacientes. É plausível que a dose de 15 mg tenha beneficiado apenas pacientes com níveis endógenos baixos, efeito que se diluiu na análise geral. Estudos futuros poderiam estratificar os participantes de acordo com os níveis basais de melatonina, a fim de identificar aqueles mais propensos a se beneficiar da suplementação.

Além disso, Boutin et al. (2023)¹ alertam para a superinterpretação de dados pré-clínicos e para a falta de consenso sobre os benefícios da melatonina. Os achados negativos deste estudo reforçam essa perspectiva, demonstrando que efeitos promissores em modelos experimentais nem sempre se traduzem em eficácia clínica.

Apesar dos resultados nulos, este estudo traz contribuição significativa à literatura ao oferecer evidência de alta qualidade proveniente de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, que desafia a generalização dos efeitos da melatonina no controle da dor inflamatória aguda em cirurgias orais. Esses achados ressaltam a necessidade de cautela ao extrapolar

resultados de estudos pré-clínicos ou de modelos de doenças distintas — como condições crônicas versus agudas — para a prática clínica. Embora o estudo não negue as diversas propriedades biológicas da melatonina — incluindo seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e imunomoduladores³⁴ —, questiona sua relevância clínica em cenários de dor aguda, nos quais a intensidade da resposta inflamatória pode superar a capacidade moduladora de uma única dose do hormônio.

Pesquisas futuras devem considerar a exploração de estratégias alternativas de dosagem, possivelmente em faixas menores (3–6 mg), que demonstraram eficácia na redução da ansiedade pré-operatória ou na promoção do sono, bem como regimes contínuos pós-operatórios com formulações de liberação prolongada para melhor cobrir o período de pico inflamatório¹⁴. A investigação sobre a melatonina em odontologia continua a se expandir, com aplicações promissoras em periodontia, implantodontia e cirurgia oral^{12, 22}, e este estudo contribui ao delinear os limites de sua eficácia e orientar futuras pesquisas para contextos em que seus benefícios clínicos possam ser mais expressivos.

7 CONCLUSÃO

Neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a administração pré-operatória de uma dose única sublingual de 15 mg de melatonina não apresentou superioridade em relação ao placebo na redução do desconforto e da dor intraoperatória, nem na diminuição da dor pós-operatória, do edema ou do trismo após a extração de terceiros molares mandibulares. Esses achados indicam que, nas condições testadas, a melatonina não oferece benefício clínico mensurável como adjuvante analgésico ou anti-inflamatório preemptivo em cirurgias orais agudas.

REFERÊNCIAS

- 1 BOUTIN, J. A.; KENNAWAY, D. J.; JOCKERS, R. Melatonin: Facts, Extrapolations and Clinical Trials. **Biomolecules**, v. 13, n. 6, p. 943, 2023.
- 2 KAYE, A. D.; FILE, C. J.; BORNE, G. E., et al. Melatonin: Evolving Physiological Understanding and Potential Therapeutic Role in Pain Medicine Including Intervertebral Disc Degeneration. **Pain Physician**, v. 27, n. 5, p. 273-282, 2024.
- 3 AHMAD, S. B.; ALI, A.; BILAL, M., et al. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. **Cell Mol Neurobiol**, v. 43, n. 6, p. 2437-2458, 2023.
- 4 CHITIMUS, D. M.; POPESCU, M. R.; VOICULESCU, S. E., et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. **Biomolecules**, v. 10, n. 9, p. 1211, 2020.
- 5 POZA, J. J.; PUJOL, M.; ORTEGA-ALBÁS, J. J., et al. Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES). Melatonin in sleep disorders. **Neurologia**, v. 37, n. 7, p. 575- 585, 2022.
- 6 OKAMOTO, H. H.; CECON, E.; NUREKI, O., et al. Melatonin receptor structure and signaling. **J Pineal Res**, v. 76, n. 3, p. e12952, 2024.
- 7 CHAUDHRY, S. R.; STADLBAUER, A.; BUCHFELDER, M., et al. Melatonin Moderates the Triangle of Chronic Pain, Sleep Architecture and Immunometabolic Traffic. **Biomedicines**, v. 9, n. 8, p. 984, 2021.
- 8 CETIRA FILHO, E. L.; SILVA, P. G. B.; WONG, D. V. T., et al. Effect of preemptive photobiomodulation associated with nimesulide on the postsurgical outcomes, oxidative stress, and quality of life after third molar surgery: a randomized, split-mouth, controlled clinical trial. **Clin Oral Investig**, v. 26, n. 12, p. 6941-6960, 2022.
- 9 KOTOWSKA-RODZIEWICZ, A.; ZALEWSKA, A.; MACIEJCZYK, M. A. Review of Preclinical and Clinical Studies in Support of the Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Dentistry. **Med Sci Monit**, v. 25, n. 29, p. e940635, 2023.
- 10 ANDERSEN, L. P.; GÖGENUR, I.; ROSENBERG, J., et al. The Safety of Melatonin in Humans. **Clin Drug Investig**, v. 36, n. 3, p. 169-75, 2016.
- 11 HIJOS-MALLADA, G.; SOSTRES, C.; GOMOLLÓN, F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. **Gastroenterol Hepatol**, v. 45, n. 3, p. 215-222, 2022.
- 12 ACIKAN, I.; MEHMET, G.; ARTAS, G., et al. Systemic melatonin application increases bone formation in mandibular distraction osteogenesis. **Braz Oral Res**, v. 21, n. 32, p. e85, 2018.
- 13 COBO-VÁZQUEZ, C.; FERNÁNDEZ-TRESGUERRES, I.; ORTEGA-ARANEGUI, R., et al. Effects of local melatonin application on post-extraction sockets after third molar surgery. A pilot study. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 19, n. 6, p. e628-33, 2014.

- 14 BALAJI, T. M.; VARADARAJAN, S.; JAGANNATHAN, R., et al. Melatonin as a Topical/Systemic Formulation for the Management of Periodontitis: A Systematic Review. **Materials**, v. 14, n. 9, p. 2417, 2021.
- 15 MADSEN, B. K.; ZETNER, D.; MØLLER, A. M., et al. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 12, n. 12, p. CD009861, 2020.
- 16 CRUZ-SANABRIA, F.; BRUNO, S.; CRIPPA, A., et al. Optimizing the Time and Dose of Melatonin as a Sleep-Promoting Drug: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Dose-Response Meta-Analysis. **J Pineal Res**, v. 76, n. 5, p. e12985, 2024.
- 17 FEYBESSE, C.; CHOKRON, S.; TORDJMAN, S. Melatonin in Neurodevelopmental Disorders: A Critical Literature Review. **Antioxidants**, v. 12, n. 11, p. 2017, 2023.
- 18 KUTHATI Y, LIN SH, CHEN IJ, et al. Melatonin and their analogs as a potential use in the management of Neuropathic pain. **J Formos Med Assoc**, v. 118, n. 8, p. 1177-1186, 2019.
- 19 REPOVA K, BAKA T, KRAJCIROVICOVA K., et al. Melatonin as a Potential Approach to Anxiety Treatment. **Int J Mol Sci**, v. 23, n. 24, p. 16187, 2022.
- 20 KUTHATI, Y.; RAO, V. N.; MENDE, L. K., et al. Therapeutic potential of melatonin in management of diabetic mellitus and diabetic neuropathic pain: Underlying mechanisms, challenges and future perspectives. **J Formos Med Assoc**, v. 27, p. S0929-6646(25)00456- 5, 2025.
- 21 JOSEPH, T. T.; SCHUCH, V.; HOSSACK, D. J., et al. Melatonin: the placental antioxidant and anti-inflammatory. **Front Immunol**, v. 1, n. 15, p. 1339304, 2024.
- 22 SANIDHYA, D. S.; KAMATH, D.; SINHA, A., et al. Melatonin: The potential avenues in dentistry. **F1000Res**, v. 14, p. 14:77, 2025.
- 23 KATARIYA, C.; MALAIAPPAN, S. Melatonin as preemptive analgesic for intraoperative pain. **Bioinformation**, v. 19, n. 1, p. 5-9, 2023.
- 24 MIROSHNYCHENKO, A.; IBRAHIM, S.; AZAB, M., et al. Acute Postoperative Pain Due to Dental Extraction in the Adult Population: A Systematic Review and Network Meta-analysis. **J Dent Res**, v. 102, n. 4, p. 391-401, 2023.
- 25 KHARMA, M. Y.; SAKKA, S.; AWS, G., et al. Reliability of Pederson scale in surgical extraction of impacted lower third molars: Proposal of new scale. **J Oral Diseases**, v. 2014, p. 1-4, 2014.
- 26 SOTO, V. C.; PEDROSO, A. M.; CARDOSO, R. B., et al. Assessing perioperative discomfort in oral surgeries: advancing validation of the QCirDental Questionnaire. **Braz J Oral Sci**, v. 24, p. e254870, 2025.
- 27 CARDOSO, R. B.; RUPPEL, C.; PEREIRA, V. L., et al. Effect of paracetamol-codeine compared to placebo on surgical discomfort and post-traumatic stress disorder symptoms following mandibular third molar removal: a prospective randomized clinical trial. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 54, n. 11, p 1123-1130.

- 28 GONÇALVES, R. C. G.; CARDOSO, R. B.; BAUER, J., et al. Exploring the relationship between anxiety, patient characteristics and pain outcomes in oral surgery under local anesthesia: The measurement problem. **Dent Med Probl**, v. 61, n. 4, p. 515-523, 2024.
- 29 GONÇALVES, R. C. G.; SOTO, V. C.; RUPPEL, C., et al. Association between preoperative anxiety, intraoperative discomfort, and postoperative pain across different dental extraction types: a prospective observational study. **J Dent Anesth Pain Med**, v. 25, n. 4, p. 273-285, 2025.
- 30 BORTOLUZZI, M. C.; MARTINS, L. D.; TAKAHASHI, A., et al. Discomfort associated with dental extraction surgery and development of a questionnaire (QCirDental). Part I: Impacts and internal consistency. **Cien Saude Colet**, v. 23, n. 1, p. 267-276, 2018.
- 31 DE MARCO, G.; LANZA, A.; CRISTACHE, C. M., et al. The influence of flap design on patients' experiencing pain, swelling, and trismus after mandibular third molar surgery: a scoping systematic review. **J Appl Oral Sci**, v. 4, n. 29, p. e20200932, 2021.
- 32 PIMENTA, R. P.; TAKAHASHI, C. M.; BARBERATO-FILHO, S., et al. Preemptive use of anti-inflammatories and analgesics in oral surgery: a review of systematic reviews. **Front Pharmacol**, v. 24, n. 14, p. 1303382, 2024.
- 33 LIN, I. P.; CHANG, P. C. Physiological reaction of anxious patients taking sedative medications before and after periodontal surgery. **J Dent Sci**, v. 18, n. 1, p. 345-352, 2023.
- 34 KHARE, A.; THADA, B.; JAIN, N., et al. Comparison of Effects of Oral Melatonin with Oral Alprazolam used as a Premedicant in Adult Patients Undergoing Various Surgical Procedures under General Anesthesia: A Prospective Randomized Placebo-Controlled Study. **Anesth Essays Res**, v. 12, n. 3, p. 657-662, 2018.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O(a) _____ Sr.(a) _____ portador(a) do CPF: _____ residente em _____ está sendo convidado(a) para participar da pesquisa “EFEITO DO USO PRÉ-OPERATÓRIO DA MELATONINA 15 MG SOBRE A ANSIEDADE, DOR, TRISMO, EDEMA E NA FUNÇÃO PSICOMOTORA EM EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO”, que tem por objetivo:

Conhecer o efeito do uso da melatonina 15 mg (via oral) em dose única sobre parâmetros de ansiedade, dor, edema, trismo, hemodinâmicos e função psicomotora em procedimentos cirúrgicos bucais de extração de terceiros molares inferiores quando comparados ao placebo. Esta pesquisa é de responsabilidade dos pesquisadores: Marcelo Carlos Bortoluzzi, Carolina Ruppel e Helen Heloene Rosa.

A coleta das informações para esta pesquisa será realizada durante o período de exame clínico, diagnóstico, pré-operatório cirúrgico, procedimento cirúrgico, pós-operatório cirúrgico imediato e de 7 (sete) dias. Os resultados das avaliações clínicas, exames laboratoriais e imaginológicos e dados coletados terão sigilo garantido e posteriormente serão utilizados para estudos e publicações científicas na área da saúde.

Serão coletados dados do prontuário e dos questionários de avaliações respondidas pelo paciente.

Sua participação é voluntária, portanto, não receberá recompensa ou gratificação financeira ou outra forma. Será garantido o livre acesso a todas as informações e retirada de dúvidas sobre o estudo, durante e depois das coletas das informações.

Garantimos o sigilo e a confidencialidade das informações fornecidas, e a sua privacidade como participante da pesquisa. A qualquer momento, você pode se recusar a participar e se retirar da pesquisa, sem questionamentos, penalidades ou qualquer prejuízo. As informações e materiais obtidos neste estudo não poderão ser utilizados para outras finalidades que não sejam a desta pesquisa científica.

Em caso de dúvidas, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável em qualquer momento ou com a Comissão de Ética em Pesquisa da UEPG:

Pesquisador (a)	Telefone	E-mail
Marcelo Carlos Bortoluzzi	(42) 99114 9794	mbortoluzzi@gmail.com
Carolina Ruppel	(42) 99821-5733	carolina.ruppel@uepg.br
Helen Heloene Rosa	(42) 999503429	heeleen.rosa@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa

Telefone: (42) 3220-3282 - Av. Carlos Cavalcanti, 4748 – Uvaranas – Bloco da Reitoria, Sala 22, Campus UEPG, CEP: 84030-900, Ponta Grossa – PR

E-mail: propesp-cep@uepg.br / propespsecretaria@uepg.br

Horário de funcionamento: segunda a sexta-feira das 8h00 às 12h00 e das 13h00 às 17h00.

Eu _____

declaro que li o presente termo, compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi foi minuciosa e menciona a possibilidade de interromper minha participação a qualquer momento, sem que esta decisão me afete de qualquer forma. Data ____/____/____.

_____ Assinatura do Participante

_____ Nome legível e assinatura do pesquisador que aplicou o TCLE

APÊNDICE B - CLASSIFICAÇÃO DO DENTE A SER EXTRAÍDO – ÍNDICE DE KHARMA (2014)

<u>ESCALA DE KHARMA</u>	<u>Plano oclusal</u>	<u>Espaço/ramo mand.</u>	<u>Forma da raiz</u>	<u>Dificuldade</u>	<u>Pontos</u>
<u>(0) Mesioangular</u>	<u>(1) Classe A</u>	<u>(0) Classe 1</u>	<u>(0) Convergente</u>	<u>Very difficult 7-10</u>	
<u>(1) Horizontal/ Transverso</u>	<u>(2) Classe B</u>	<u>(1) Classe 2</u>	<u>(1) Divergente</u>	<u>Moderately difficult 5-7</u>	
<u>(2) Vertical</u>	<u>(3) Classe C</u>	<u>(2) Classe 3</u>	<u>(2) Bulbosa</u>	<u>Slightly difficult 3-4</u>	
<u>(3) Distoangular</u>				<u>Easy 1-2</u>	

<u>Número de raízes</u>	<u>(1) 1 raiz fusionada</u>	<u>(2) 2 raízes</u>	<u>(3) 3 ou mais raízes</u>	<u>RESPOSTA</u>

<u>Curvatura das raízes: Longo eixo da raiz em relação às raízes do segundo molar</u>	<u>(1) Raiz incompleta</u>	<u>(2) Raízes retas</u>	<u>(3) Raízes favoráveis: Curvatura na direção do caminho da elevação</u>	<u>(4) Raízes desfavoráveis: Curvatura na direção oposta ou contrária ao caminho da elevação</u>	<u>RESPOSTA</u>

<u>Relação com o canal inferior</u>	<u>(1) Distância mínima igual ou superior a 2mm</u>	<u>(2) Distância mínima menor que 2mm mas sem contato</u>	<u>(3) Contato da raiz com o canal (sobreposição, interferência, contato)</u>	<u>RESPOSTA</u>

Relação com o canal inferior/ Anote no quadro abaixo todos os sinais observados (exemplo 38: 1/ 4/ 7).

(1) desvio do canal (2) estreitamento do canal (3) radiolucidez na área periapical
 (4) estreitamento do ápice da raiz (5) escurecimento do ápice da raiz (6) curvatura do ápice da raiz (7) perda da lâmina dura do canal

Relação(ões) resposta(s):

<u>Impacção a Cobertura a Osse e Mucosa</u>	<u>(1) Erupcionado</u>	<u>(2) Parcialmente erupcionado (parcialmente coberto por mucosa livre ou parcialmente coberto por osso)</u>	<u>(3) Submucoso (totalmente coberto por mucosa, parcialmente coberto por osso)</u>	<u>(4) Completamente impactado (totalmente coberto por mucosa, totalmente coberto por osso)</u>	<u>RESPOSTA</u>

APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DE AUTO PERCEPÇÃO DE CIRURGIA BUCAL DENTO ALVEOLAR (QCIRDENTAL)

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

Nome:

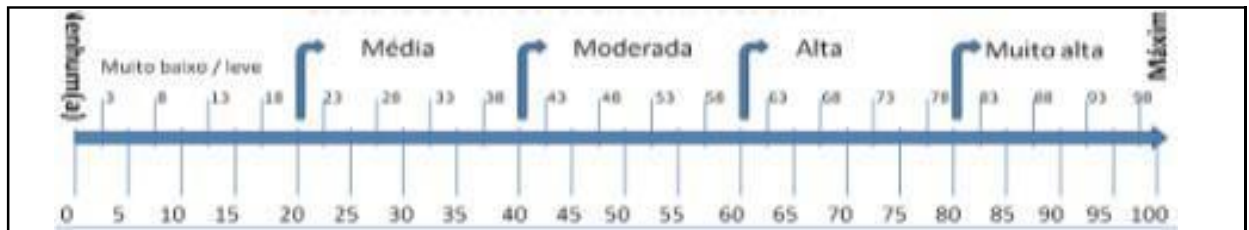
Tente classificar o que mais lhe INCOMODOU durante a cirurgia em sua boca, conforme a pergunta.

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

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

E isso me incomodou

Você faria algum outro comentário:

APÊNDICE D - ESCALA VAS-DOR E VAS-EDEMA 0-100

APÊNDICE F - DIÁRIO DE AUTOPERCEPÇÃO DE ABERTURA BUCAL

Para avaliar a sua **ABERTURA BUCAL** utilize o seguinte critério.
Marque na tabela ao lado conforme o dia:

- (0) se você não percebeu mudanças na abertura bucal
- (1) se você percebeu **pequena redução** na abertura bucal
- (2) se a sua boca só abre **cerca da metade do normal**
- (3) se a sua boca só abre **menos da metade do normal**
- (4) se sua boca **não abre quase nada**
- (5) a sua boca está travada e não consegue abrir nada

ABERTURA BUCAL
Dia 0: ±12 horas após a cirurgia:
Dia 1: Final da tarde:
Dia 2: Final da tarde:
Dia 3: Final da tarde:
Dia 4: Final da tarde:
Dia 5: Final da tarde:
Dia 6: Final da tarde:
Dia 7: Final da tarde:

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO USO PRÉ-OPERATÓRIO DA MELATONINA 15 MG SOBRE A ANSIEDADE, DOR, TRISMO, EDEMA E NA FUNÇÃO PSICOMOTORA EM EXODONTIA DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO E CONTROLADO POR PLACEBO

Pesquisador: CAROLINA RUPPEL

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79755424.1.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.850.728

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise documental considera-se aprovado este projeto e devidamente autorizado para seu início conforme cronograma apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2337018.pdf	10/05/2024 18:54:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/05/2024 18:52:37	CAROLINA RUPPEL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.pdf	10/05/2024 18:51:56	CAROLINA RUPPEL	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoplataformabr.pdf	10/05/2024	CAROLINA RUPPEL	Aceito

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvarararas, Bloco da Reitoria, sala 22

Bairro: Uvarararas CEP: 84.030-900

UF: PR Município: PONTA GROSSA

Telefone: (42)3220-3282 E-mail: propespsecretaria@uepg.br

Página 05 de 06

Continuação do Parecer: 6.850.728

Folha de Rosto	folhaderostoplataformabr.pdf	18:49:36	CAROLINA RUPPEL	Aceito
----------------	------------------------------	----------	-----------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PONTA GROSSA, 27 de Maio de 2024

Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenador(a))