

Projeto de Pesquisa:

A analgesia preemptiva modula a assinatura de microRNAs no fluido inflamatório local após exodontia de terceiros molares inferiores impactados? Ensaio clínico randomizado, prospectivo e triplo-cego com avaliação de miR-1246, miR-335-5p e miR-193a-5p.

Informações Preliminares**Responsável Principal**

CPF/Documento: 088.362.337-40	Nome: Rodrigo dos Santos Pereira
Telefon 21969375841	E-mail: dr.pereira@live.com

Instituição Proponente

CNPJ: 33.663.683/0016-00	Nome da UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
--------------------------	--

É um estudo internacional? Não

Área de Estudo**Grandes Áreas do Conhecimento**

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo

- Clínico

Título Público da Efeito de medicamentos tomados antes da cirurgia do siso inferior na dor, no inchaço e na inflamação após a extração.

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
088.362.337-40	Rodrigo dos Santos Pereira	21969375841	dr.pereira@live.com

Contato Científico: Rodrigo dos Santos Pereira

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema

Dente serotino

cirurgia bucal

Descritores Gerais para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
K01.1	Dentes impactados
K01.0	Dentes inclusos

Descritores Específicos para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de

Código CID	Descrição CID
K01.1	Dentes impactados
K01.0	Dentes inclusos

Tipo de Comparador

Natureza da Intervenção

- Procedimento/operatória/cirurgia

Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

Intervenções

cirurgia bucal

Lista de CID

Código CID	Descrição CID
K01.1	Dentes impactados
K01.0	Dentes inclusos

Lista de DECS

Código DECS	Descrição
E06.892	cirurgia bucal

Fase

- Fase 4

Haverá uso de placebo ou a existência de grupos que não serão submetidos em nenhuma intervenção:

O uso de um grupo controle com placebo neste estudo é essencial para a obtenção de dados científicos válidos e confiáveis sobre a eficácia dos diferentes protocolos medicamentosos preemptivos propostos (dexametasona, etoricoxibe e amoxicilina) na exodontia de terceiros molares inferiores. O delineamento com grupo placebo permite isolar o verdadeiro efeito farmacológico de cada intervenção, distinguindo-o de respostas relacionadas ao efeito psicológico da expectativa de alívio (efeito placebo), o que é particularmente relevante em estudos que avaliam dor, uma variável subjetiva altamente suscetível a esse tipo de viés.

Além disso, o delineamento triplo-cego e a utilização de medicamentos padronizados como resgate (paracetamol 750 mg), garantem que nenhum participante seja privado de tratamento adequado, uma vez que todos os pacientes, inclusive os do grupo placebo, terão acesso ao controle efetivo da dor pós-operatória, conforme necessidade. Isso assegura o cumprimento dos princípios éticos de beneficência e não maleficência, ao mesmo tempo em que preserva a integridade metodológica da pesquisa.

Por fim, o grupo placebo é indispensável para que possamos identificar com precisão se há vantagem clínica real no uso de medicamentos preemptivos isoladamente, contribuindo para o uso racional de medicamentos e para a construção de protocolos baseados em evidências, com impacto direto na segurança e eficácia do cuidado odontológico.

Desenho:

Desenho do estudo
Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, paralelo e triplo-cego (paciente, cirurgião e avaliador).

Classificação detalhada:
Tipo de estudo: Intervencional (experimental)
Desenho: Ensaio clínico randomizado
Número de braços: Quatro grupos paralelos (placebo, dexametasona, etoricoxibe e amoxicilina)
Controle: Grupo controle com placebo
Cegamento: Triplo-cego (participantes, profissionais que realizam a intervenção e avaliadores de desfecho não sabem a alocação)
Modelo de alocação: Paralelo (cada participante pertence a apenas um grupo e recebe apenas uma intervenção)
Fase: Fase IV (estudo de eficácia comparativa de medicamentos já aprovados)
Análise primária: Comparação entre grupos em relação a desfechos clínicos (dor, edema, trismo, consumo de analgésico de resgate) e avaliação de microRNA do fluido gengival para quantificar moduladores inflamatórios locais.

Apoio				
CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
33.663.683/0016-00	UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO		2125622838	Institucional Principal

Palavra Chave	
Palavra-chave	
cirurgia bucal	
dente do siso	

Detalhamento do Estudo

Resumo:
A exodontia de terceiros molares inferiores impactados é um procedimento comum na prática odontológica, frequentemente associado a dor, edema, trismo e risco de complicações no pós-operatório. Nesse contexto, estratégias como a analgesia preemptiva têm sido investigadas para atenuar a morbidade pós-operatória, embora ainda haja incerteza sobre a magnitude e os mecanismos locais de ação de diferentes fármacos. O objetivo deste estudo é avaliar a influência de distintos protocolos medicamentosos preemptivos sobre desfechos clínicos e sobre a resposta inflamatória local precoce, por meio da expressão de microRNAs no fluido inflamatório coletado no sítio operado. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, triplo-cego, com quatro grupos experimentais: placebo, dexametasona (8 mg), etoricoxibe (90 mg) e amoxicilina (2 g), todos administrados por via oral uma hora antes da cirurgia. Os desfechos clínicos incluem intensidade da dor (EAV), mensuração do edema facial, quantificação do trismo e consumo de analgésico de resgate. Paralelamente, amostras de fluido inflamatório local serão coletadas com PerioPaper nos dias 3 e 7 de pós-operatório para extração de RNA total com recuperação de pequenos RNAs e quantificação de microRNAs por RT-qPCR utilizando estratégia clássica stem-loop com ensaios TaqMan. A integração entre dados clínicos e biomoleculares permitirá compreender se os fármacos preemptivos modulam o microambiente inflamatório inicial e sua transição para reparo, com potencial impacto na prática baseada em evidências e na formação de pesquisadores em cirurgia bucomaxilofacial.

Introdução:
A extração dos terceiros molares impactados é frequentemente referida como o procedimento mais comum na cirurgia bucomaxilofacial, devido à sua alta prevalência^{1,2}. Esse procedimento tem feito parte da prática clínica dos cirurgiões-dentistas desde o início do século XX, quando o primeiro guideline foi publicado pela National Dental Association³. No Reino Unido, cerca de 60.000 extrações foram realizadas entre os anos de 2009 e 2010, sendo suas principais indicações clínicas: impatcação por falta de espaço na arcada dentária; risco de pericoronarite, principalmente em casos de infecções locais recorrentes; e considerações ortodônticas, nas quais a presença desses elementos dentários pode comprometer a eficácia do tratamento^{1,4-6}. Além disso, esse procedimento pode ser seguido de outras morbidades pós-operatórias, como dor, inflamação, edema, febre e trismo. No entanto, tais manifestações são geralmente de menor intensidade e podem ser controladas com o uso de fármacos específicos^{4,7}. O pós-operatório da cirurgia para remoção de terceiros molares impactados pode resultar em complicações inflamatórias, levando a disfunções durante a fase inicial do reparo ósseo⁸. Nessa fase, há liberação de grandes quantidades de histaminas, bradicininas e citocinas, promovendo vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar e migração de leucócitos para o sítio operado, resultando em dor, edema e trismo^{9,10}. Logo, considerando que o procedimento cirúrgico exige acesso por retalho e remoção óssea, o grau de inflamação subsequente pode estar associado à dor de intensidade moderada a severa nas primeiras 12 horas após a cirurgia¹¹⁻¹⁴. A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial aos tecidos, resultando em respostas protetoras. Quando mal controlada, pode prejudicar a qualidade de vida, retardar o retorno às atividades habituais e favorecer o desenvolvimento de dor crônica^{15,16}. Uma das estratégias para controlar a liberação de mediadores inflamatórios e suprimir a transmissão dos sinais dolorosos é a analgesia preemptiva¹⁷. Essa abordagem é caracterizada pela administração de medicamentos antes da ocorrência do trauma cirúrgico, com o objetivo de prevenir a hiperalgesia¹⁸. A prevenção da dor foi primeiramente aplicada na prática clínica por Crile em 1913 e posteriormente aprimorada por outros autores^{19,20}. Atualmente, o controle da dor, do edema e do trismo nas cirurgias de terceiros molares é uma preocupação relevante na prática clínica, sendo comumente realizado com a prescrição de analgésicos, corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). No entanto, devido à ausência de consenso na literatura, a realização de estudos comparativos envolvendo diferentes fármacos no controle da hiperalgesia após a exodontia de terceiros molares inferiores tornou-se um tema importante de investigação clínica^{21,22}. Os AINEs atuam por meio da inibição da ciclooxigenase (COX), enzima responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, mediadoras da inflamação e da hiperalgesia²³. Existem duas isoformas

principais da COX: a COX-1, expressa constitutivamente em diversos tecidos para manutenção de funções fisiológicas; e a COX-2, induzida em resposta a lesões teciduais e responsável pela produção de prostaglandinas pró-inflamatórias 24. Farmacologicamente os AINEs são categorizados em grupos de acordo com sua eficácia em inibir as COXs: Pouco seletivos, preferencialmente seletivos para COX-2 e seletivos para COX-2 24,25. Desde a descoberta da isoforma 2 na década de 90, a indústria farmacêutica desenvolveu medicamentos como o etoricoxibe que não influenciam na via constitutiva evitando problemas clínicos como irritação gástrica e agudização da insuficiência renal tonando-se a base da terapia anti-inflamatória para controle da dor 26,27.

Os corticosteroides, por sua vez, são anti-inflamatórios que atuam na inibição da fosfolipase A2, bloqueando a formação de ácido araquidônico a partir da membrana celular e, consequentemente, reduzindo a produção de mediadores inflamatórios 28. Sua ação envolve também a regulação negativa da expressão de genes pró-inflamatórios, incluindo a COX-2 29. Uma das drogas deste grupo que mais é prescrita na prática clínica é a dexametasona. 21,22,30. Trata-se de um análogo sintético da prednisolona, com potência de 20 a 30 vezes superior à do cortisol e meia-vida plasmática entre 36 e 72 horas, o que a torna uma excelente opção para administração preemptiva e controle do edema e da hiperalgia pós-operatória 28.

Dentre os medicamentos mais avaliados em estudos clínicos para o controle da dor, destaca-se o paracetamol, amplamente utilizado tanto na analgesia pós-operatória quanto como medicação de resgate para dores de maior intensidade 7,14,31-33. Trata-se de um fármaco eficaz no manejo de dores leves a moderadas, cujo mecanismo de ação envolve a modulação dos canais de cálcio nos tecidos periféricos e a inibição fraca das enzimas ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 e COX-2). Embora seu efeito anti-inflamatório seja limitado em comparação aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), estudos indicam que, na fase aguda da resposta inflamatória, o paracetamol pode apresentar eficácia semelhante em termos analgésicos 26,34. Além disso, sua boa tolerabilidade gástrica e baixo risco de efeitos adversos tornam-no uma opção segura e amplamente prescrita no contexto odontológico.

A literatura relata que a cavidade oral é colonizada por mais de 400 espécies de bactérias aeróbias e anaeróbias. Ainda assim, complicações infecciosas são frequentes, variando de alveolites, com incidência entre 25% e 30%, até infecções da ferida cirúrgica, que ocorrem em 2% a 13% dos casos 35. Entretanto, complicações são frequentes indo desde a alveolite, com taxas variando de 25%-30%, a infecções da ferida cirúrgica, variando de 2% a 13% 36-38. Uma das estratégias descritas na literatura para reduzir essas complicações inclusive inflamatórias é a prescrição de antibióticos, especialmente em casos de terceiros molares impactados por osso e em posição horizontal 39. Essa prática é adotada por 25% a 90% dos cirurgiões-dentistas em países como Suíça, Espanha e Nigéria 40-42. Apesar das evidências de que a prescrição inadequada de antibióticos contribui para a resistência bacteriana, a administração oral pré-operatória em dose única de Amoxicilina pode garantir níveis plasmáticos suficientes para inibir o crescimento bacteriano, sendo eficaz na redução de infecções e complicações inflamatórias pós-operatórias, além de diminuir o consumo de analgésicos 39,43-45.

Devido à inexistência, até o momento, de uma técnica laboratorial objetiva para a mensuração da dor, a avaliação subjetiva por meio da escala analógica visual (EAV) ainda é amplamente utilizada em estudos clínicos 46,47. No entanto, análises bioquímicas podem estabelecer uma correlação entre os dados clínicos e laboratoriais por meio da identificação de mediadores inflamatórios in situ durante o processo de reparo ósseo alveolar inicial. Sendo assim, um dos métodos mais sensíveis para a detecção de citocinas e proteínas presentes no local operado é a Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real (RT-qPCR).

Hipótese:

Não há associação dos moduladores inflamatórios do fluido gengival com os diferentes protocolos terapêuticos preemptivos.

Objetivo Primário:

Assim, o objetivo do presente projeto é avaliar a influência de diferentes protocolos medicamentosos preemptivos na exodontia de terceiros molares inferiores, com o intuito de reduzir as complicações pós-operatórias e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Para isso, serão utilizadas diversas formas de análise, incluindo: escala visual analógica de dor, mensuração do edema facial, quantificação do trismo e quantificação de microRNAs por meio do método de RT-qPCR.

Metodologia Proposta:

Estudo prospectivo, conduzido na Clínica de Cirurgia Oral da Faculdade de Odontologia da UFRJ (FO-UFRJ), submetido à apreciação ética na Plataforma Brasil, em conformidade com as diretrizes do Sistema CEP/Conep (Resolução CNS nº 466/2012), Declaração de Helsinque e recomendações CONSORT. Após aprovação ética, o ensaio será registrado no ReBEC/ensaiosclinicos.gov.br.

A amostra mínima foi estimada por teste de poder ($\alpha=5\%$; $\beta=20\%$; poder=80%), adotando desvio-padrão de 1,75 e diferença mínima entre grupos de 1,87, resultando em 15 terceiros molares por grupo (total de 60). Serão incluídos pacientes de 18 a 40 anos, ASA I e II, com indicação de exodontia de terceiros molares inferiores impactados (Pell & Gregory: AII, AIII, BI, BII, BIII, CI, CII ou CIII; qualquer angulação de Winter), sem sinais clínicos de infecção/inflamação local. Serão excluídos fumantes; gestantes/lactantes; portadores de nefropatias, hepatopatias, doenças respiratórias/cardiovasculares; hipersensibilidade a fármacos do protocolo; uso de medicamentos nos 15 dias prévios; necessidade de >4 tubetes anestésicos e intercorrências transoperatórias com aumento relevante do tempo cirúrgico. O processo de TCLE será presencial, em ambiente reservado, com tempo para reflexão e possibilidade de consulta a familiares; o consentimento é contínuo e pode ser retirado a qualquer momento. Randomização em 4 grupos (placebo, dexametasona 8 mg, etoricoxibe 90 mg, amoxicilina 2 g), gerada em Random.org com blocos permutados; sigilo de alocação por pesquisador independente e envelopes opacos numerados. Em casos bilaterais, lados diferentes receberão protocolos distintos, com intervalo mínimo de 30 dias. O estudo será triplo-cego (participante, cirurgião e avaliador), com cápsulas padronizadas e frascos idênticos. Todos os participantes receberão paracetamol 750 mg (Frasco 1: 6/6h por 24h; Frasco 2: resgate do 2º ao 3º dia) e bochechos com clorexidina 0,12% 3x/dia por 5 dias; suturas removidas no 7º dia.

Cirurgia padronizada por um único cirurgião experiente: antisepsia intraoral com clorexidina 0,12% e extraoral com clorexidina alcoólica 2%; anestesia com mepivacaína 2% com epinefrina 1:100.000; retalho triangular, ostectomia/odontosseção com broca 702 sob irrigação, irrigação final e sutura com náilon 4-0.

Desfechos: dor (EVA 0 a 10 em 6, 12, 24, 48, 72h e 7º dia), edema facial (medidas padronizadas pré, 3º e 7º dias), abertura bucal (paquímetro pré, 3º e 7º dias), consumo de analgésico de resgate e complicações. Coleta

de fluido gengival na face distal de 37/47 nos dias 3 e 7 com PerioPaper®, com isolamento/controlado de saliva; tiras mantidas 30s; amostras com sangue visível descartadas; 2 e 4 tiras por ponto. Armazenamento a 80°C em microtubos RNase-free, com identificação por código e acesso restrito; uso exclusivo nas análises previstas e descarte conforme biossegurança (Res. CNS 441/2011 e Portaria MS 2.201/2011). Análise molecular: extração de RNA total com recuperação de microRNAs (TRIzol LS®), RT específica (stem-loop) e qPCR TaqMan® para miR-1246, miR-335-5p e miR-193a-5p, normalizados por miR-16 e let-7d. Avaliação secundária de mRNA (Runx2, VEGF, IL-6, IL-10, TNF- α , TGF- β) poderá ocorrer apenas se rendimento/qualidade permitirem.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos no estudo pacientes com indicação de exodontia de terceiros molares inferiores, com idade entre 18 e 40 anos, em boas condições sistêmicas (classificação ASA I ou II, conforme a Sociedade Americana de Anestesiologia). Os terceiros molares devem estar impactados, classificados como AII, AIII, BI, BII, BIII, CI, CII ou CIII segundo Pell & Gregory, independentemente da angulação de acordo com a classificação de Winter, e não devem apresentar sinais clínicos de infecção ou inflamação local.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos pacientes fumantes; gestantes ou lactantes; portadores de doenças sistêmicas como nefropatias, hepatopatias, doenças respiratórias ou cardiovasculares; e aqueles com histórico de hipersensibilidade a qualquer fármaco utilizado no protocolo do estudo. Pacientes em uso de medicamentos nos 15 dias que antecedem a cirurgia também serão excluídos. Além disso, serão excluídos os casos em que houver necessidade de volume anestésico superior ao habitual (mais de 4 tubetes anestésicos) ou ocorrência de intercorrências transoperatórias que resultem em tempo cirúrgico significativamente prolongado.

Riscos:

A exodontia de terceiros molares inferiores impactados é um procedimento amplamente realizado na prática odontológica e, embora considerada segura, pode estar associada a eventos adversos previsíveis e geralmente autolimitados, como dor, edema (inchaço), trismo (dificuldade para abrir a boca), infecções e, mais raramente, parestesia transitória (formigamento ou dormência temporária). Tais intercorrências são inerentes à natureza cirúrgica do procedimento, sendo monitoradas e tratadas conforme os protocolos clínicos estabelecidos. O presente estudo não introduz riscos adicionais aos já esperados na prática assistencial convencional, uma vez que todos os medicamentos utilizados são consagrados na literatura científica e amplamente empregados na rotina clínica, em doses seguras e aprovadas por órgãos regulatórios competentes. Além, disso, os dados coletados neste estudo serão utilizados exclusivamente para fins científicos e analisados de forma que não seja possível identificar os participantes, minimizando o risco de vazamento de informações, já que nenhum dado pessoal será associado às amostras ou aos resultados.

Benefícios:

Por outro lado, a participação no estudo pode proporcionar benefícios diretos e indiretos ao voluntário. Do ponto de vista clínico, a remoção de terceiros molares impactados pode prevenir complicações frequentes como pericoronarite (inflamação e infecção da gengiva ao redor do dente), dor recorrente, cáries nos dentes adjacentes, reabsorções radiculares e infecções mais graves (infecções que podem se espalhar para outros locais da boca ou rosto). Além disso, o acompanhamento será feito por uma equipe especializada, com atenção intensiva ao controle da dor e à recuperação. Indiretamente, os dados obtidos poderão contribuir para o avanço do conhecimento científico na área, aperfeiçoando os protocolos de tratamento e beneficiando pacientes futuros por meio de condutas clínicas mais eficazes e seguras.

Metodologia de Análise de Dados:

Serão consideradas variáveis preditoras do estudo os medicamentos administrados preemptivamente aos participantes: placebo, dexametasona, etoricoxibe e amoxicilina. Os desfechos clínicos incluem a intensidade da dor, o edema facial, o trismo e o consumo de analgésico de resgate. A dor será avaliada por meio de escala visual analógica de 11 pontos em diferentes momentos do pós-operatório (6, 12, 24, 48, 72 horas e no 7º dia), permitindo análise da progressão e resposta ao tratamento. O edema será mensurado com base em cinco medidas faciais a partir do ângulo da mandíbula até pontos anatômicos fixos (tragus, canto externo do olho, borda nasal, comissura labial e pogônio mole), realizadas com fio de seda e régua milimetrada nos tempos pré-operatório, 3º e 7º dias de pós-operatório. A amplitude de abertura bucal será registrada com paquímetro entre incisivos superiores e inferiores nos mesmos três tempos, refletindo o grau de trismo. O consumo de analgésico será monitorado individualmente pelos pacientes, que registrarão o momento e a quantidade de paracetamol 750 mg utilizado como medicação de resgate, permitindo identificar qual protocolo apresentou maior efetividade clínica.

Serão também analisadas covariáveis como sexo, idade, raça, lado operado, tempo cirúrgico total (em segundos), grau de remoção óssea (pontuado de 0 a 4 conforme a extensão e localização da ostectomia), além de eventos adversos e complicações pós-operatórias, incluindo infecção da ferida, parestesia e alveolite. A posição do dente será classificada segundo as referências de impactação de Pell & Gregory e angulação de Winter. Essas covariáveis serão usadas para estratificar a amostra e ajustar possíveis fatores de confusão nas análises estatísticas e na interpretação dos resultados.

A quantificação dos microRNAs no fluido gengival será realizada por RT-qPCR (TaqMan) em sistema QuantStudio 5, com reações em triplicata técnica para cada alvo (miR-1246, miR-335-5p e miR-193a-5p) e para os controles endógenos (miR-16 e let-7d). Serão incluídos controles negativos apropriados (sem molde e/ou sem transcrição reversa) para monitorar contaminação e amplificação inespecífica. A estabilidade dos controles endógenos será verificada no conjunto de amostras; na presença de instabilidade, será adotada estratégia de normalização alternativa (por exemplo, média geométrica dos controles estáveis). Os valores de Ct serão inspecionados quanto à qualidade (curvas de amplificação e ausência de sinal nos controles negativos) e, quando necessário, serão aplicados critérios pré-definidos de repetição/remoção de outliers técnicos (por exemplo, grande discrepância entre triplicatas). A expressão relativa dos microRNAs será calculada pelo método $2^{-\Delta\Delta Ct}$, usando como referência o pré-operatório (quando disponível) ou o grupo placebo e ajustando pela normalização aos controles endógenos. Os resultados serão apresentados como Δ fold change (variação relativa) e/ou em escala log2.

Desfecho Primário:

Intensidade da dor pós-operatória, avaliada por meio da escala visual analógica (EAV) em múltiplos pontos do tempo: 6, 12, 24, 48, 72 horas e 7 dias após a exodontia dos terceiros molares inferiores.

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da
Sim	BRASIL	60

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

Os dados de prontuário (demográficos) que serão utilizados neste estudo, conforme descrito no protocolo, incluem:Idade (em anos)Sexo (masculino / feminino)Raça/cor (autorreferida, conforme classificação utilizada na instituição)Esses dados serão coletados para caracterização da amostra e também poderão ser utilizados como covariáveis nas análises estatísticas, com o objetivo de ajustar possíveis fatores de confusão e investigar associações com os desfechos clínicos e moleculares.

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

60

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
grupo 2	15	administracao de dexametasona pre operatoria
grupo 4	15	Administracao de amoxicilina pré operatorio
grupo 3	15	Administracao de etoricoxibe pré operatorio
grupo 1	15	Administracao de Placebo pré operatorio

O Estudo é Multicêntrico no

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Sim

Justificativa:

as amostras ficarão armazenadas no Laboratório Experimental em Odontologia, possibilitando futuras pesquisas com o mesmo material, conforme consta na Resolução CNS 441/11, itens 2.11 e 6; Portaria MS 2.201/11, Capítulo II, Artigos 50 e Capítulo III, Artigo 8), sendo possíveis renovações autorizadas pelo Sistema Cep/CONEP mediante apreciação de justificativa e relatório apresentados pelo pesquisador. Declaro ainda que esta pesquisa só será iniciada após aprovação do projeto pelo Comitê de Etica em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da UFRJ.

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Avaliação do CEP	14/01/2026	29/03/2026
Pós operatório e coleta do fluido gengival	13/04/2026	04/01/2027
Elaboração e entrega do relatório ao CEP	01/07/2027	31/12/2027
Análise dos resultados	01/03/2027	01/05/2027
Quantificação dos microRNAs	01/06/2026	28/02/2027
Seleção dos Pacientes	30/03/2026	30/12/2026
Procedimentos cirúrgicos	10/04/2026	31/12/2026

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
TNF-B	Custeio	R\$ 546,00
GAPDH (human)- controle	Custeio	R\$ 3.420,00
Microamp film	Custeio	R\$ 695,00
Total em R\$		R\$ 4.661,00

runx2	Custeio	R\$ 546,00
vegf	Custeio	R\$ 546,00
TNF-a	Custeio	R\$ 546,00
master mix	Custeio	R\$ 2.908,00
Microamp 96	Custeio	R\$ 1.119,00
TIMP 2	Custeio	R\$ 546,00
IL-10	Custeio	R\$ 546,00
Kit RT-PCR	Custeio	R\$ 3.400,00
IL-6	Custeio	R\$ 546,00
Total em R\$		R\$ 15.364,00

Bibliografia:

1. Kautto A, Vehkalahti MM, Ventä I. Age of patient at the extraction of the third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018; 47(7): 947-51. 2. Kim SH, Kim S, Kim YS, Song MK, Kang JY. Application of sequential multimodal analgesia before and after impacted mandibular third molar extraction: Protocol for a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun* 2023; 32: 101078. 3. Sifuentes-Cervantes JS, Carrillo-Morales F, Castro-Nunez J, Cunningham LL, Van Sickels JE. Third molar surgery: Past, present, and the future. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021; 132(5): 523-31. 4. Mariscal-Cazalla MDM, Manzano-Moreno FJ, García-Vázquez M, Vallecillo-Capilla MF, Olmedo-Gaya MV. Do perioperative antibiotics reduce complications of mandibular third molar removal? A double-blind randomized controlled clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021; 131(3): 286-94. 5. Steel BJ, Surendran KSB, Braithwaite C, Mehta D, Keith DJW. Current thinking in lower third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2022; 60(3): 257-65. 6. Renton T, Al-Haboubi M, Pau A, Shepherd J, Gallagher JE. What has been the United Kingdom's experience with retention of third molars? *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(9 Suppl 1): S48-57. 7. Bezerra TP, Studart-Soares EC, Scaparo HC, Pita-Neto IC, Batista SH, Fonteles CS. Prophylaxis versus placebo treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a split-mouth, double-blind, controlled, clinical trial with amoxicillin (500 mg). *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69(11): e333-9. 8. Santos BFE, Costa FO, Pinto Junior AAC, Araujo AVA, Cyrino RM, Cota LOM. Postoperative pain and edema control following different protocols of preemptive analgesia in the surgical removal of impacted third molars: A triple-blind parallel randomized placebo-controlled clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg* 2021; 49(8): 694-704. 9. Gersema L, Baker K. Use of corticosteroids in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50(3): 270-7. 10. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335(1): 2-13. 11. Avelar RL, Primo BT, Vogt BF, et al. Effect of partially selective cyclooxygenase-2 inhibitor in the removal of third molars. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 23(2): e108-12. 12. Bocanegra M, Seijas A, González Yibirín M. Effectiveness and tolerability of once-daily nimesulide versus ibuprofen in pain management after surgical extraction of an impacted third molar: A 24-hour, double-blind, randomized, double-dummy, parallel-group study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2005; 66(3): 172-80. 13. Bortoluzzi MC, Guollo A, Capella DL. Pain levels after third molar surgical removal: an evaluation of predictive variables. *J Contemp Dent Pract* 2011; 12(4): 239-44. 14. Khorshidi Khiavi R, Pourallahverdi M, Pourallahverdi A, Ghorani Khiavi S, Ghertasi Oskouei S, Mokhtari H. Pain control following impacted third molar surgery with bupivacaine irrigation of tooth socket: a prospective study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2010; 4(4): 105-9. 15. Dionne RA, Khan AA, Gordon SM. Analgesia and COX-2 inhibition. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(6 Suppl 25): S63-70. 16. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140(6): 441-51. 17. Penprase B, Brunetto E, Dahmani E, Forthoffer JJ, Kapoor S. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature. *AORN J* 2015; 101(1): 94-105 e8. 18. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93(4): 1138-43. 19. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77(2): 362-79. 20. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33(3): 289-90. 21. Ramires GAD, de Souza Santos AM, Momesso GAC, et al. Combination of etodolac and dexamethasone improves preemptive analgesia in third molar surgery: a randomized study. *Clin Oral Investig* 2021; 25(4): 2297-305. 22. Priyanga R, Balamurugan R, Rajan PS. Comparison of dexamethasone administration through sublingual and intramuscular routes for evaluation of pain, swelling, and trismus after impacted mandibular third molar surgery-a prospective randomized controlled study. *Oral Maxillofac Surg* 2022; 26(1): 155-9. 23. Lee Y, Rodriguez C, Dionne RA. The role of COX-2 in acute pain and the use of selective COX-2 inhibitors for acute pain relief. *Curr Pharm Des* 2005; 11(14): 1737-55. 24. Katori M, Majima M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. *Inflamm Res* 2000; 49(8): 367-92. 25. De Menezes SA, Cury PR. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39(6): 580-4. 26. Sinniah A, Yazid S, Flower RJ. From NSAIDs to Glucocorticoids and Beyond. *Cells* 2021; 10(12). 27. Cairns JA. The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. *Can J Cardiol* 2007; 23(2): 125-31. 28. Barbalho JC, Vasconcellos RJ, de Moraes HH, et al. Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017; 46(2): 236-42. 29. Sun H, Sheveleva E, Xu B, Inoue H, Bowden TG, Chen QM. Corticosteroids induce COX-2 expression in cardiomyocytes: role of glucocorticoid receptor and C/EBP-beta. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(4): C915-22. 30. Klongnoi B, Kaewpradub P, Boonsiriseth K, Wongsirichat N. Effect of single dose preoperative intramuscular dexamethasone injection on lower impacted third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41(3): 376-9. 31. Furtado de Carvalho M, Slusarenko da Silva Y, Reher P, Naclerio-Homem MDG. Analgesia and side effects of codeine phosphate associated with paracetamol vs. paracetamol after the extraction of mandibular third molars: a randomized double-blind clinical trial using the split-mouth model. *Oral Maxillofac Surg* 2021; 25(1): 49-53. 32. Best AD, De Silva RK, Thomson WM, Tong DC, Cameron CM, De Silva HL. Efficacy of Codeine When Added to Paracetamol (Acetaminophen) and Ibuprofen for Relief of Postoperative Pain After

Surgical Removal of Impacted Third Molars: A Double-Blinded Randomized Control Trial. J Oral Maxillofac Surg 2017; 75(10): 2063-9. 33. Chopra D, Rehan HS, Mehra P, Kakkar AK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of paracetamol, serratiopeptidase, ibuprofen and betamethasone using the dental impaction pain model. Int J Oral Maxillofac Surg 2009; 38(4): 350-5. 34. Freo U. Paracetamol for multimodal analgesia. Pain Manag 2022; 12(6): 737-50. 35. Xue P, Wang J, Wu B, Ma Y, Wu F, Hou R. Efficacy of antibiotic prophylaxis on postoperative inflammatory complications in Chinese patients having impacted mandibular third molars removed: a split-mouth, double-blind, self-controlled, clinical trial. Br J Oral Maxillofac Surg 2015; 53(5): 416-20. 36. Blum IR. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. Int J Oral Maxillofac Surg 2002; 31(3): 309-17. 37. Osborn TP, Frederickson G, Jr., Small IA, Torgerson TS. A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg 1985; 43(10): 767-9. 38. Chiapasco M, De Cicco L, Marrone G. Side effects and complications associated with third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993; 76(4): 412-20. 39. Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaria G, Santamaria J. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 100(1): e11-8. 40. Sancho-Puchades M, Herraiz-Vilas JM, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Analysis of the antibiotic prophylaxis prescribed by Spanish Oral Surgeons. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009; 14(10): e533-7. 41. Vlcek D, Razavi A, Kuttnerberger JJ. Antibiotics in third molar surgery. Swiss Dent J 2014; 124(3): 294-302. 42. Goud S, Nagesh L, Fernandes S. Are we eliminating cures with antibiotic abuse? A study among dentists. Nigerian Journal of Clinical Practice 2012; 15(2): 151-5. 43. Lopez-Cedrun JL, Pijoan JI, Fernandez S, Santamaria J, Hernandez G. Efficacy of amoxicillin treatment in preventing postoperative complications in patients undergoing third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind controlled study. J Oral Maxillofac Surg 2011; 69(6): e5-14. 44. Monaco G, Tavernese L, Agostini R, Marchetti C. Evaluation of antibiotic prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(7): 1467-72. 45. Milic T, Raidoo P, Gebauer D. Antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery: a systematic review. Br J Oral Maxillofac Surg 2021; 59(6): 633-42. 46. da Costa Araujo FA, de Santana Santos T, de Morais HH, Laureano Filho JR, de Oliveira ESED, Vasconcellos RJ. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. J Craniomaxillofac Surg 2012; 40(8): e346-9. 47. McQuay HJ, Moore RA. Postoperative analgesia and vomiting, with special reference to day-case surgery: a systematic review. Health Technol Assess 1998; 2(12): 1-236. 48. Azevedo ML, Silveira RG, Nedel F, Lund RG. MicroRNAs expressed during normal wound healing and their associated pathways: A systematic review and bioinformatics analysis. PLoS One 2023; 18(4): e0281913. 49. Jiang Y, Xu X, Xiao L, Wang L, Qiang S. The Role of microRNA in the Inflammatory Response of Wound Healing. Front Immunol 2022; 13: 852419. 50. Alminana-Pastor PJ, Alpiste-Illueca FM, Mico-Martinez P, Garcia-Gimenez JL, Garcia-Lopez E, Lopez-Roldan A. MicroRNAs in Gingival Crevicular Fluid: An Observational Case-Control Study of Differential Expression in Periodontitis. Noncoding RNA 2023; 9(6). 51. Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. Nucleic Acids Res 2005; 33(20): e179. 52. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Int J Surg 2011; 9(8): 672-7. 53. Lima TC, Bagordakis E, Falci SGM, Dos Santos CRR, Pinheiro MLP. Pre-Emptive Effect of Dexamethasone and Diclofenac Sodium Associated With Codeine on Pain, Swelling, and Trismus After Third Molar Surgery: A Split-Mouth, Randomized, Triple-Blind, Controlled Clinical Trial. J Oral Maxillofac Surg 2018; 76(1): 60-6. 54. Pell GJ. Impacted mandibular third molars, classification and modified technique for removal. Dental Digest 1933; 39: 330-8. 55. Winter GB. Principles of exodontia as applied to the impacted mandibular third molar: a complete treatise on the operative technic with clinical diagnoses and radiographic interpretations: American medical book company; 1926. 56. Chen YW, Lee CT, Hum L, Chuang SK. Effect of flap design on periodontal healing after impacted third molar extraction: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg 2017; 46(3): 363-72. 57. Synan W, Stein K. Management of Impacted Third Molars. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2020; 32(4): 519-59. 58. Bott A, Erdem N, Lerrer S, et al. miRNA-1246 induces pro-inflammatory responses in mesenchymal stem/stromal cells by regulating PKA and PP2A. Oncotarget 2017; 8(27): 43897-914. 59. Zhang J, Tu Q, Bonewald LF, et al. Effects of miR-335-5p in modulating osteogenic differentiation by specifically downregulating Wnt antagonist DKK1. J Bone Miner Res 2011; 26(8): 1953-63. 60. Fan Y, Yang J, Xie Y, et al. Inflammatory memory-activated biomimetic nanovesicles regulate neutrophil plasticity and metabolic reprogramming for rapid diabetic wound healing via targeting miR-193a-5p/TLR4/JNK/P38 MAPK pathways. J Nanobiotechnology 2025; 23(1): 115. 61. Donati S, Ciuffi S, Brandi ML. Human Circulating miRNAs Real-time qRT-PCR-based Analysis: An Overview of Endogenous Reference Genes Used for Data Normalization. Int J Mol Sci 2019; 20(18). 62. Chen X, Liang H, Guan D, et al. A combination of Let-7d, Let-7g and Let-7i serves as a stable reference for normalization of serum microRNAs. PLoS One 2013; 8(11): e79652.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Outros	Carta_resposta.docx
Orçamento	orcamento_assinado.pdf
Declaração de Pesquisadores	Participantes_assinado.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_revisado.docx
Cronograma	cronograma_assinado.pdf
Orçamento	orcamento_assinado.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_siso.pdf
Declaração de concordância	declaracao_responsabilidade_ufrj_2_Rodrigo_assinado.pdf

Data de Submissão do Projeto: 14/01/2026

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2579371.pdf

Versão do Projeto: 2

Outros	folha_nao_assinado.pdf
Folha de Rosto	FOLHA_ASSINADO.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_siso_corrigido.docx
Cronograma	cronograma_assinado.pdf
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2579371.pdf
Orçamento	orcamento_assinado.pdf
Declaração de concordância	compromisso_assinado.pdf
Declaração de Pesquisadores	Participantes_assinado.pdf
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_mauseio_assinado.pdf
Comprovante de Recepção	PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_2579371.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_mauseio_assinado.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf
Cronograma	cronograma_assinado.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_siso.pdf
Declaração de Pesquisadores	Participantes_assinado.pdf
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2579371.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_siso.pdf
Cronograma	cronograma_novo.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_revisado_marcado.docx
Folha de Rosto	folha.pdf
Folha de Rosto	FOLHA_ASSINADO.pdf
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_mauseio_assinado.pdf
Cronograma	cronograma_assinado.pdf
Outros	folha_nao_assinado.pdf
Declaração de concordância	compromisso_assinado.pdf
Folha de Rosto	folha.pdf
Declaração de concordância	declaracao_responsabilidade_ufrj_2_Rodrigo_assinado.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de ☐ Sim

Prazo Até a publicação dos resultados ☐