LAURA CERETTI COACHMAN

Reabilitação Oral – Fase Preparatória e Complementar – Relato de Caso Clínico

Santo André
2024

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas

LAURA CERETTI COACHMAN

REABILITAÇÃO ORAL – FASE PREPARATÓRIO E COMPLEMENTAR- RELATO DE CASO CLINICO

Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lato sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em dentistica

Área de concentração: Dentística

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Ms. Carlos Eduardo Pena – FOP Unicamp

Prof. Ms. Luiz F. Ortega – Umesp

Prof. Daniel Falcione – Umesp

Sete Lagoas, 01 de JULHO de 2024

LAURA CERETTI COACHMAN

Reabilitação Oral – Fase Preparatória e Complementar – Relato de Caso Clínico

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Centro de Extensão e Especialização Profissional Odontológico – CEEPO, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título Especialista em Dentística.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Penna

Santo André

2024

*A **Deus** e ao seu **amor incondicional,** que permeia e sustenta tudo que há.*

*À **coragem** para acessá-lo.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua imensa misericórdia para comigo. Grandes são suas bençãos e honrado seja eternamente o seu nome.

A vida, que me permite frutificar.

Aos meus pais, John William Coachman e Aparecida Ceretti pela vida e todo amor fornecido. Não tenho como expressar meu amor por vocês e minha gratidão por todo apoio e atenção incondicional que recebo.

Ao meu amor, melhor amigo e companheiro, Rudinei Cordeiro, que trilha comigo uma jornada com cumplicidade, amor e respeito.

À minha família e amigos, pelo apoio e ensinamentos de amor.

Ao meu mentor, Robert Coachman, que com muita paciência e carinho me guiou para trilhar caminhos desafiadores e transformadores. Permitindo, assim, que eu vislumbrasse executar uma odontologia com determinação e paixão.

A todos os mestres que me auxiliaram quando necessitei.

A todos os seres que passaram pela minha jornada e me permitiram aprendizado.

À Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", na pessoa do diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba Prof. Tit. Dr. Alberto Carlos Botazzo Delbem e do vice-diretor Prof. Dr. Luciano Tavares Angelo Cintra que me

permitiu o título de Cirurgiã-Dentista, necessário a prosseguir minha caminhada na odontologia.

Ao Centro de Extensão e Especialização Profissional Odontológico CEEPO, juntamente com toda equipe e estrutura fornecida para esta oportunidade de crescimento.

Aos Profs. Carlos Eduardo Penna, Luis Felipe Ortega, Daniel Falcione, Cristiano Lacerda e Rodrigo por toda ajuda, atenção e ensinamentos dispensados no decorrer deste curso. Agradeço a confiança e apoio que recebi para conseguir executar este trabalho clínico com tanto amor e sucesso.

Aos companheiros de turma, que juntos formamos um grupo disposto e colaborativo para que todos caminhassem juntos de mãos dadas, tornando esta jornada mais leve, proveitosa e divertida.

À minha paciente querida relatada neste caso, que em mim confiou sua vida e saúde, me permitindo servir a Deus através do meu trabalho e conhecimento.

“Ele dá forças ao cansado,

que prodigaliza vigor ao enfraquecido.

Mesmo os jovens se cansam e se esgotam;

até os moços vivem a tropeçar,

Mas os que põem a sua esperança no Senhor renovam as suas forças,

Abrem asas como as águias,

Correm e não se esgotam,

Caminham e não se cansam.”

Isaías, 40 29-31

COACHMAN, LC. **Reabilitação Oral - Fase Preparatória e Complementar - Relato de Caso Clínico.** Trabalho de Conclusão de Curso – Centro de Extensão e Especialização Profissional Odontológico CEEPO, Santo André 2024.

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo apresentação de um caso clínico de reabilitação oral, nas fases preparatórias e complementar. Na triagem do caso foi detectado infiltrações e cáries, problemas periodontais e endodônticos, necessidade de coroas substituindo restaurações extensas e reposição dentária de dentes posteriores inferiores ausentes. Paciente ex fumante e com má higiene oral, apresentava muitos cálculos e placa bacteriana, perda óssea, mobilidade dentária, bolsas periodontais e sangramento à sondagem. Nas primeiras sessões foram feitas as devidas raspagens e polimento coronal e radicular, com curetas e ultrassom para adequação do meio bucal, juntamente com orientações de higiene oral. As sessões seguintes foram definidas para dentística, para remoção de cáries e restaurações com resina composta dos dentes com menores cavidades. Os dentes que possuíam canais tratados endodonticamente sem lesão periapical, mas que estavam acometidos com cáries extensas receberam colocação de pino de fibra de vidro intraradicular e preenchimento para confecção de preparos para próteses de coroa total. Os dentes com lesões ou com canais tratados endodonticamente insatisfatórios receberam tratamento especializados. Nas últimas sessões foram realizados os procedimentos de colocação de quatro implantes nas regiões posteriores inferiores, exodontia do elemento 12 que apresentava grande lesão periapical e mobilidade e cimentação de coroas provisórias laboratoriais em PMMA em toda arcada superior. No momento a paciente encontra-se aguardando a reabertura dos implantes inferiores e para a instalação das coroas sobre implantes e a finalização dos tratamentos endodônticos para seguir para fase restauradora final. Sendo assim, este trabalho visa relatar um caso clínico multidisciplinar que fora planejando desde a parte de tratamento periodontal, com orientação de higiene oral e raspagens periódicas, passando por tratamentos endodônticos e remoção de cáries, até colocação de implantes e próteses para reabilitação oral completa.

Palavras-chave: Caso clínico multidisciplinar, reabilitação oral, fases de tratamento, próteses, implantes, endodontia.

COACHMAN, LC. **Oral Rehabilitation - Preparatory and Complementary Phase - Clinical Case Report.** Course Completion Work – CEEPO Dental Professional Extension and Specialization Center, Santo André 2024.

ABSTRACT

The present study aimed to present a clinical case of oral rehabilitation, in the preparatory and complementary phases. In the screening, infiltrations and cavities, periodontal and endodontic problems, the need for crowns replacing extensive restorations and tooth replacement of lower posterior teeth were detected. Patient was a former smoker and had poor oral hygiene, had many stones and bacterial plaque with periodontal problems of bone loss, mobility, pockets and bleeding. In the first sessions, the appropriate scaling and coronal and root polishing were carried out, with curettes and ultrasound to adapt the environment, together with oral hygiene guidelines. The following sessions were set for dentistry, removing cavities and restoring teeth with smaller cavities. Teeth that had endodontically treated canals without periapical lesions, but were affected by extensive cavities, received intraradicular fiberglass post placement and filling to create preparations for full crown prostheses. Teeth with lesions or unsatisfactory endodontically treated canals received specialized treatment. In the last sessions, procedures were carried out to place four implants in the lower posterior regions, extraction of element 12, which presented a large periapical lesion and mobility, and cementation of temporary PMMA laboratory crowns throughout the upper arch. At the moment, the patient is waiting for the reopening of the lower implants and installation of crowns on implants and completion of endodontic treatments to proceed to the final restorative phase. Therefore, this work aims to report a multidisciplinary clinical case carried out that was planned from periodontal treatment, with guidance on oral hygiene and periodic scaling, through endodontic treatments and cavity removal, to the placement of implants and prostheses for complete oral rehabilitation.

Key words: Multidisciplinary clinical case, oral rehabilitation, treatment phases, prosthetics, implants, endodontics.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 – Fotografias iniciais vista frontal em repouso e boca entreaberta.....25

Figura 2 – Fotografias iniciais intraorais de diferentes ângulos 26

Figura 3 – Radiografia panorâmica inicial da paciente.....27

Figura 4 – Radiografias periapicais iniciais da paciente 28

Figura 5 – Radiografia panorâmica após alguns tratamentos endodônticos e colocação dos implantes inferiores posteriores 29

Figura 6 – Preparos protéticos após cimentação de pino de fibra de vidro e preenchimento. Foto após instalação dos provisórios laboratoriais em PMMA após exodontia 12, ainda sem ajustes oclusais e estéticos.....33

Figura 7 – Comparação da condição inicial com os pós operatórios imediato da exodontia do elemento 12 e cimentação dos provisórios laboratoriais.....34

SUMÁRIO

1. Título: Reabilitação Oral - Fase Preparatória e Complementar - Relato de Caso Clínico.....1
2. Resumo.....6
3. Abstract.....7
4. Introdução.....11
5. Relato do caso clínico 13
6. Discussão.....17
7. Conclusão.....20
8. Referências.....21

4 INTRODUÇÃO

É sabido que a saúde bucal quando comprometida influencia diretamente outras áreas da saúde, como nutrição, saúde física e mental, além de poder afetar negativamente a vida social, especialmente quando há perda de dentes anteriores.[1] O principal objetivo de todo tratamento deve ser, portanto, reestabelecer saúde, função mastigatória e uma estética harmoniosa, de forma sensata e conservadora. Para este fim, utilizar diversas áreas da Odontologia é primordial para resolver os casos específicos de cada paciente. A abordagem multidisciplinar e integral é fundamental para que se chegue ao diagnóstico e se crie um plano de tratamento adequado, garantindo os melhores resultados possíveis. [2-4] Além disso, etapas que abordam procedimentos pré-protéticos cirúrgicos (no caso deste relato clínico, exodontia e implantes) e não cirúrgicos (neste caso clínico orientação de higiene oral, raspagens, remoção de cáries, confecções de restaurações e tratamentos endodônticos) é crucial para garantir o sucesso e a durabilidade das reabilitações orais com próteses fixas. [5-6]

O presente estudo tem por finalidade, por tanto, relatar um caso clínico de reabilitação oral multidisciplinar, visando destacar a importância da convergência das diversas áreas da odontologia para o planejamento do caso em etapas, a fim de alcançar resultados satisfatórios e duradouros. Por tanto, o caso em questão foi dividido nas seguintes etapas descritas a seguir. Fase preparatória, onde foi realizado adequação do meio, com orientação de higiene e realização de raspagem e alisamento supra e subgengival; remoção de cáries e confecção de restaurações; cimentação de pinos de fibra de vidro nos elementos que possuíam endodontia satisfatória; confecção de preparos e provisórios imediatos. Nesta etapa também foi realizado o encaminhamento da paciente

para centro especializado para tratamento endodôntico nos dentes que possuíam lesão periapical. A fase complementar, por sua vez, delimitou para este caso colocação de implantes posteriores inferiores, exodontia do elemento 12 e instalação de provisórios laboratoriais. No momento a paciente encontra-se aguardando a reabertura dos implantes e a finalização dos tratamentos endodônticos para seguir com a fase restauradora final.

5 RELATO DO CASO CLÍNICO

Paciente do gênero feminino, fumante, 58 anos, procurou atendimento odontológico buscando tratar alguns dentes cariados. Sem queixas específicas.

Ao realizar o exame clínico, foi verificado doença periodontal; acúmulo de placa e cálculos; perda óssea generalizada; vários elementos cariados; infiltrações em restaurações já existentes; canais com lesões periapicais nos dentes 12 e 22; canal mesial do elemento 16 não tratado; apinhamento dos incisivos centrais e laterais superiores, além de mobilidade nestes dentes pela sobrecarga oclusal, devido à ausência de dentes posteriores inferiores.



Fig.1 Fotografias iniciais vista frontal em repouso e boca entreaberta



Fig 2. Fotografias iniciais intraorais de diferentes ângulos



Fig.3 – Radiografia panorâmica inicial da paciente, evidenciando as condições periodontais, ausência de elementos dentais, tratamento de canais não satisfatórios, infiltrações em restaurações existentes.

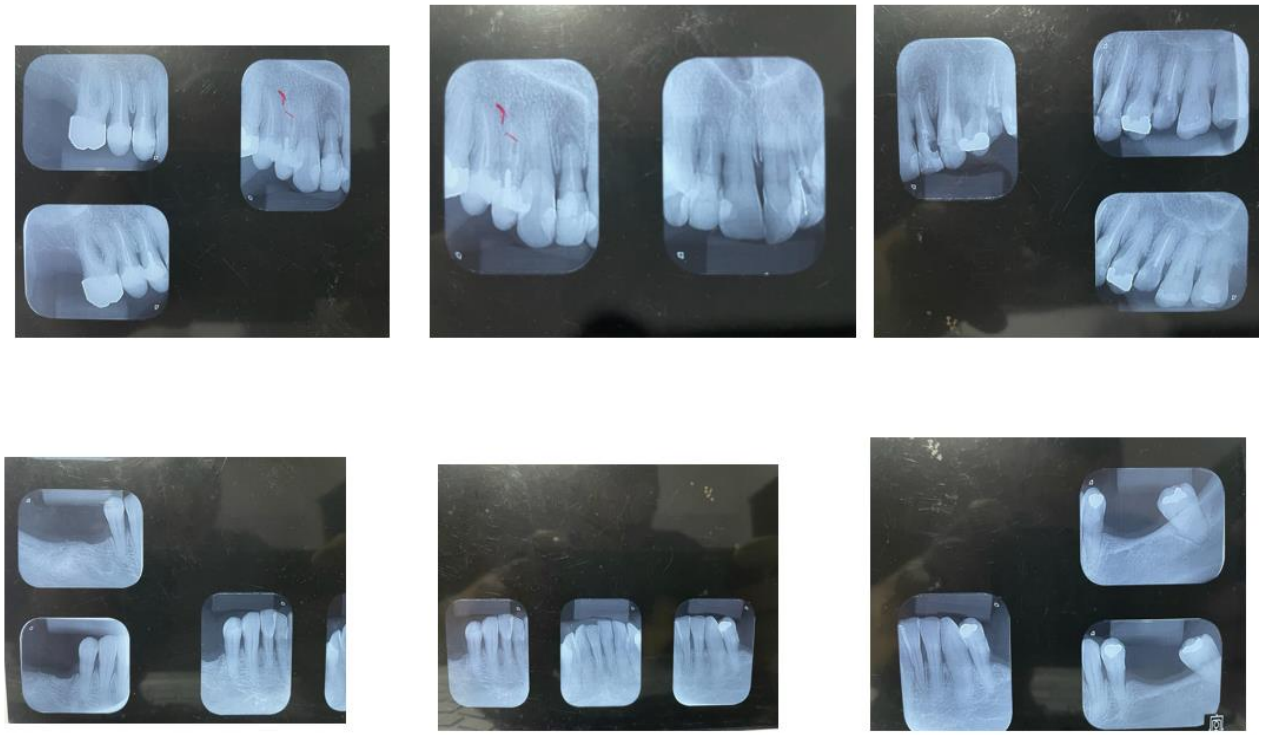


Fig 4. Radiografias periapicais iniciais

O plano de tratamento visou, portanto, reestabelecer saúde biológica na primeira etapa, a função mastigatória na segunda fase e a finalização do caso com coroas cerâmicas na última etapa.

Para tanto, nas primeiras sessões foram realizados raspagens e alisamentos coronoradicular superior e inferior com ultrassom e curetas periodontais específicas, seguido de orientação de higiene oral. Este acompanhamento periodontal seguiu durante todo o tratamento, com mais sessões de raspagens e reforço de orientação de higiene, buscando coparticipação da paciente no tratamento. As sessões seguintes foram estipuladas para remoção de amálgama e de tecidos cariados, seguido de restaurações com resina composta dos elementos 11, 13, 21, 26, 27, 34, 37 juntamente com confecções e cimentações de pinos de fibra de vidro, preenchimentos coronais para realização de preparos para coroas totais unitárias e confecção de provisórios imediatos com resina

acrílica e bisacrílica nos dentes que possuíam canais tratados adequadamente (14, 15, 23 e 25). Após as restaurações com remoção profunda dos tecidos cariados dos elementos 11, 13 e 21, a paciente queixou-se de sensibilidade e foi encaminhada para centro especializado para avaliação endodôntica. Também foi pedido avaliação dos elementos 22 e 12 que apresentavam lesão periapical, além do elemento 16 que possuía um dos canais não tratados endodonticamente.

A segunda etapa do tratamento foi definida para reestabelecimento da função mastigatória com colocação 4 implantes inferiores nas regiões 35 e 37, 45 e 46, aguardando reabertura após o prazo de quatro meses. Após avaliação do dente 12, com grau de mobilidade elevado, raiz curta e grande lesão periapical, decidiu-se pela exodontia seguida de instalação de prótese provisória laboratorial fixa em PMMA, abrangendo os elementos 11 e 13 com pôntico na região do elemento 12. Esta região foi alinhada proteticamente, recebendo de imediato melhor estética, uma vez que estes dentes inicialmente se encontravam apinhados. Foi realizado, também nesta etapa, cimentação de novos provisórios unitários laboratoriais em PMMA nos elementos 16 a 25, para se obter maior resistência até o momento de reabertura dos implantes e instalação subsequente das próteses sobre implantes, substituindo, assim, os provisórios imediatos confeccionados na etapa anterior.

No momento a paciente encontra-se aguardando as reaberturas dos implantes inferiores posteriores e a finalização dos tratamentos endodônticos para seguir para etapa final restauradora, onde será definida nova dimensão vertical de oclusão e instalação de coroas cerâmicas finais.

6 DISCUSSÃO

A reabilitação oral multidisciplinar é um desafio para o cirurgião-dentista. No entanto, é uma terapêutica completa para tratamentos complexos, suprindo casos que necessitam de diversas especialidades para que a conclusão do tratamento seja satisfatória. No caso clínico em questão, a paciente passou por diversas especialidades a fim de recuperar saúde, função e estética.

A preocupação inicial e que permeia todo o tratamento deste caso se direciona ao tratamento periodontal. Como cita Pegoraro, “em relação a higiene oral, além de o profissional manter um controle sobre o paciente, devem-se propiciar meios adequados para que este tenha estímulo e facilidade para realizá-la.”, além de “os pacientes com alto risco periodontal, requerem uma fase mais prolongada de controle de placa, para que se possa verificar a resposta tecidual ao preparo prévio.” [7]. Por estas citações, podemos assim observar, a importância do tratamento periodontal e da orientação de higiene com incentivo para que o paciente colabore no processo. O tempo de utilização dos provisórios, enquanto a paciente aguarda a finalização dos tratamentos endodônticos e a reaberturas dos implantes, também está embasado nestas citações, a fim de que se tenha tempo de acompanhamento e recuperação periodontal e o tratamento executado tenha, portanto, bom prognóstico.

Nas restaurações executadas e nos reembasamentos dos provisórios, as resinas compostas tiveram também grande importância, por apresentarem resistência à carga mastigatória e copiarem bem os tecidos dentais. As resinas compostas evoluíram bastante nos últimos anos, tendo melhorado significativamente suas propriedades mecânicas e estéticas [8], proporcionando alto grau de confiabilidade nos trabalhos odontológicos.

Apesar de inúmeras opções de tratamentos odontológicos, às vezes é inevitável manter o dente natural.[9] Neste caso em questão, como citado por Todescan et al, Fadoni et al e Strini et al, referente aos elementos 13, 12 e 11, o laboratório confeccionou previamente uma prótese fixa, para que posteriormente fosse realizado a exodontia do elemento 12 com a subsequente instalação da prótese e a realização dos ajustes adequados.[10-12]

Para finalização do caso, objetivando reestabeler os elementos perdidos e definir nova dimensão vertical, a colocação de implantes inferiores posteriores osseointegrados teve fundamental importância. Como cita Amoroso et al, o planejamento reverso para os procedimentos de implantes apresenta maior previsibilidade para o tratamento[13]. No mesmo entendimento, para Nuss et al, o sucesso dos implantes depende fundamentalmente de um planejamento cuidadoso, considerando-se, portanto, o planejamento reverso o método mais confiável para estudo de colocação dos implantes e instalação de próteses.[14] Menezes et al, também descreve a validação do planejamento reverso para eliminar erros e obter um prognóstico favorável. [15]

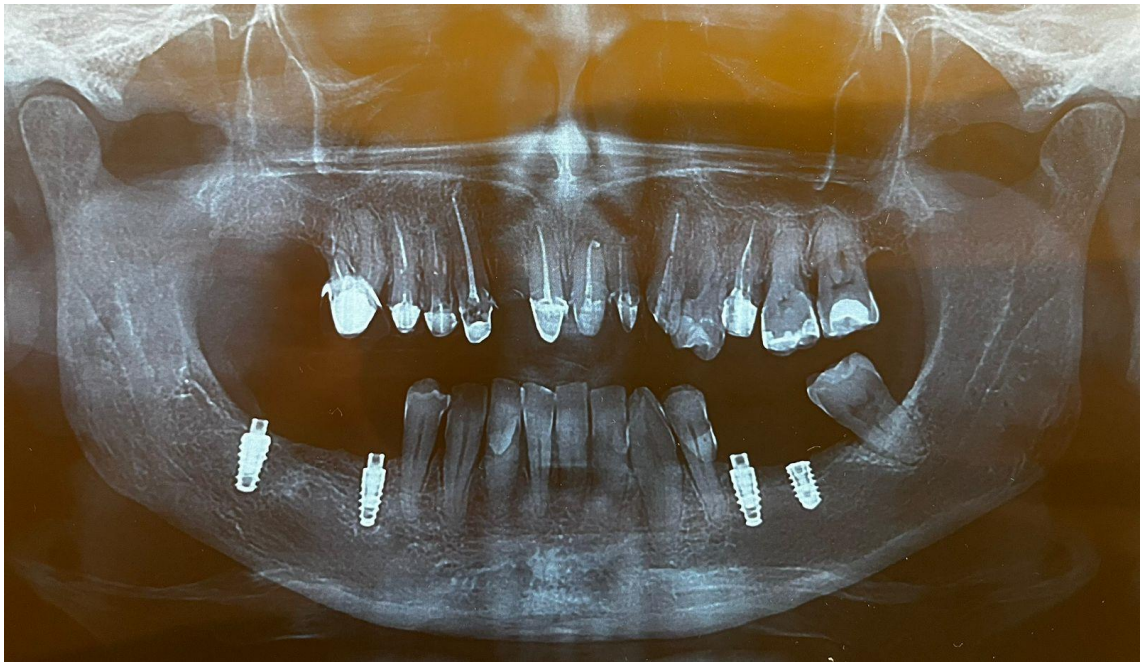


Fig 5. Radiografia panorâmica após alguns tratamentos endodônticos e colocação dos implantes inferiores posteriores



Fig 6. Preparos protéticos após cimentação de pinos de fibra de vidro e preenchimento. Foto após instalação dos provisórios laboratoriais em PMMA pós exodontia 12, ainda sem ajustes oclusais e estéticos.



Fig 7. Comparação da condição inicial com o pós operatório imediato da exodontia do elemento 12 e cimentação dos provisórios laboratoriais.

7 CONCLUSÃO

Este trabalho teve, portanto, o objetivo de descrever um caso clínico multidisciplinar que fora dividido em fases e envolveu diversas especialidades da odontologia. É possível também salientar por este estudo, a importância da boa relação profissional-paciente para obtenção de confiança e colaboração da paciente, uma vez que se trata de um tratamento extenso e complexo, que necessitou de grande comprometimento e paciência da paciente para que o sucesso do caso fosse atingido.

8 REFERÊNCIAS

1. Patil MS, Patil SB. Geriatric patient - psychological and emotional considerationsduringdentaltreatment. *Gerodontology.* 2009;26(1):72-7.

2. Pinto RC, Chambrone L, Colombini BL, Ishikiriama SK, Britto IM, Romito GA. Minimally invasive esthetic therapy: a case report describing the advantages of a multidisciplinary approach. *Quintessence Int* 2013;44(5):385-91.

3. Ittipuriphat I, Leevailoj C. Anterior space management: interdisciplinary concepts. *J Esthet Restor Dent* 2013;25(1):16-30.

4. Francisconi LF, Freitas MC, Oltramari-Navarro PV, Lopes LG, Francisconi PA, Mondelli RF. Multidisciplinary approach to the establishment and maintenance of an esthetic smile: a 9-year follow-up case report. *Quintessence Int* 2012;43(10):853-8.

5. PEGORARO, LF. et al. *Prótese Fixa: Bases para o Planejamento em Reabilitação Oral* – 2ed. [s.l.] Artes Médicas Editora. (2013).

6. Sicoli E, Goulart JCF, Pinheiro MD, Rodrigues RV. Procedimentos cirúrgicos bucais pré-protéticos: relato de caso. *Rev. paul. Odontol*. 2010, 32(2): 45-48.

7. Mackenzie L, Parmar D, Shortall AC, Burke FJ. Direct anterior composites: a practical guide. *Dent Update* 2013;40(4):297-9.

8. Dhariwal NS, Gokhale NS, Patel P, Hugar SM. Natural tooth as an interim prosthesis. *J Nat Sci Biol Med*. 2016;7(2):189-93.

9. Todescan R, Silva EEB, Silva OJ. *Atlas de prótese parcial removível*. São Paulo: Ed. Santos; 2003.
10. Fadoni A, Bomenti PR, Tanji M, Hernandes NG, Marchese MP. Prótese parcial removível (PPR) imediata. *Rev Fac Odontol Lins*. 2014;24(2).
11. Strini PJSA, Machado NAG, Strini PJSA, Gavião MBD, Neto AJF. Avaliação da performance mastigatória em pacientes com dentes naturais e após a reabilitação com próteses removíveis totais imediatas superior, inferior e bimaxilares - relato de casos clínicos. *RFO* UPF. 2011;16(2):200-5.
12. Amoroso, AP, Filho, HG, Pellizzaer, EP, Goiatpo, MC, Júnior, JFS, Villa, LMR. Planejamento reverso em implantodontia: relato de caso clínico. *Revista Odontológica de Araçatuba*., v. 33, n.2, p 75-79, julho-dezembro. 2012.
13. Nuss KCB, Gomes FV, Mattis F, Mayer L. Grau de confiabilidade na reprodução do planejamento virtual para o posicionamento final de implantes por meio de cirurgia guiada: relato de caso. *RFO*., Passo Fundo, v. 21, n.1, p 102-108, janeiro-abril. 2016.
14. Menezes FRDD, Silva ABP, Brigido, JA. Técnica de planejamento reverso de prótese fixa sobre implantes dentários: relato de caso. *Rv AcBO*.,Ceará, v. 9, n.1, p 13-19, dezembro. 2020.

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917. doi:10.1002/ijc.25516

2. Thomson PJ. Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention—proliferation, position, progression and prediction. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(9):803-807. doi:10.1111/jop.12733

3. Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The Neuroendocrine Impact of Chronic Stress on Cancer. *Cell Cycle*. 2007;6(4):430-433. doi:10.4161/cc.6.4.3829

4. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3):243-251. doi:10.1038/nri1571

5. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5(10):617-625. doi:10.1016/S1470-2045(04)01597-9

6. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(3):240-248. doi:10.1038/nrc1820

7. Zahalka AH, Arnal-Estapé A, Maryanovich M, et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer. *Science*. 2017;358(6361):321-326. doi:10.1126/science.aah5072

8. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2003;9(12):4514-4521.

9. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2224-2260. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8

10. Xie H, Li C, He Y, Griffin R, Ye Q, Li L. Chronic stress promotes oral cancer growth and angiogenesis with increased circulating catecholamine and glucocorticoid levels in a mouse model. *Oral Oncol*. 2015;51(11):991-997. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.08.007

11. Bernabé DG, Tamae AC, Biasoli ÉR, Oliveira SHP. Stress hormones increase cell proliferation and regulates interleukin-6 secretion in human oral squamous cell carcinoma cells. *Brain Behav Immun*. 2011;25(3):574-583. doi:10.1016/j.bbi.2010.12.012

12. Yeh C-M, Su S-C, Lin C-W, et al. Melatonin as a potential inhibitory agent in head and neck cancer. *Oncotarget*. 2017;8(52):90545-90556. doi:10.18632/oncotarget.20079

13. Yang C-Y, Lin C-K, Tsao C-H, et al. Melatonin exerts anti-oral cancer effect via suppressing LSD1 in patient-derived tumor xenograft models. *Oncotarget*. 2017;8(20):33756-33769. doi:10.18632/oncotarget.16808

14. Goncalves N, Rodrigues R, Jardim-Perassi B, et al. Molecular Markers of Angiogenesis and Metastasis in Lines of Oral Carcinoma after Treatment with Melatonin. *Anticancer Agents Med Chem*. 2014;14(9):1302-1311. doi:10.2174/1871520614666140812110246

15. Chen M-F, Wang W-H, Lin P-Y, Lee K-D, Chen W-C. Significance of the TGF-β1/IL-6 axis in oral cancer. *Clin Sci*. 2012;122(10):459-472. doi:10.1042/CS20110434

16. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(4):1920-1925. doi:10.1073/pnas.0438019100

17. Eng JW-L, Kokolus KM, Reed CB, Hylander BL, Ma WW, Repasky EA. A nervous tumor microenvironment: the impact of adrenergic stress on cancer cells, immunosuppression, and immunotherapeutic response. *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63(11):1115-1128. doi:10.1007/s00262-014-1617-9

18. McGregor BA, Antoni MH. Psychological intervention and health outcomes among women treated for breast cancer: A review of stress pathways and biological mediators. *Brain Behav Immun*. 2009;23(2):159-166. doi:10.1016/j.bbi.2008.08.002

19. Sood AK. Stress Hormone-Mediated Invasion of Ovarian Cancer Cells. *Clin Cancer Res*. 2006;12(2):369-375. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1698

20. Barbieri A, Bimonte S, Palma G, et al. The stress hormone norepinephrine increases migration of prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Int J Oncol*. 2015;47(2):527-534. doi:10.3892/ijo.2015.3038

21. Fernández-Mar MI, Mateos R, García-Parrilla MC, Puertas B, Cantos-Villar E. Bioactive compounds in wine: Resveratrol, hydroxytyrosol and melatonin: A review. *Food Chem*. 2012;130(4):797-813. doi:10.1016/j.foodchem.2011.08.023

22. Reiter RJ, Tan D-X, Fuentes-Broto L. Melatonin: A Multitasking Molecule. In: *Progress in Brain Research*. Vol 181. Elsevier; 2010:127-151. doi:10.1016/S0079-6123(08)81008-4

23. Miller SC, Pandi PSR, Esquifino AI, Cardinali DP, Maestroni GJM. The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer: Role of melatonin in immuno-enhancement. *Int J Exp Pathol*. 2006;87(2):81-87. doi:10.1111/j.0959-9673.2006.00474.x

24. Montilla P, Cruz A, Padillo FJ, et al. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats: Oxidative stress in biliary obstruction in the rat: protection with melatonin and vitamin E. *J Pineal Res*. 2001;31(2):138-144. doi:10.1034/j.1600-079x.2001.310207.x

25. Kayahara GM, Valente VB, Pereira RB, et al. Pineal gland protects against chemically induced oral carcinogenesis and inhibits tumor progression in rats. *Oncotarget*. 2020;11(20):1816-1831. doi:10.18632/oncotarget.27551

26. Liu R, Wang H, Deng M, et al. Melatonin Inhibits Reactive Oxygen Species-Driven Proliferation, Epithelial-Mesenchymal Transition, and Vasculogenic Mimicry in Oral Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1-13. doi:10.1155/2018/3510970

27. Colombo J, Maciel JMW, Ferreira LC, Da Silva RF, Zuccari DAP. Effects of melatonin on HIF-1α and VEGF expression and on the invasive properties of hepatocarcinoma cells. *Oncol Lett*. 2016;12(1):231-237. doi:10.3892/ol.2016.4605

28. Asghari MH, Ghobadi E, Moloudizargari M, Fallah M, Abdollahi M. Does the use of melatonin overcome drug resistance in cancer chemotherapy? *Life Sci*. 2018;196:143-155. doi:10.1016/j.lfs.2018.01.024

29. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumor Biol*. 2016;37(9):11553-11572. doi:10.1007/s13277-016-5098-7

30. Mace TA, Shakya R, Pitarresi JR, et al. IL-6 and PD-L1 antibody blockade combination therapy reduces tumour progression in murine models of pancreatic cancer. *Gut*. 2018;67(2):320-332. doi:10.1136/gutjnl-2016-311585