



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ANA LARYSSA FERREIRA GOMES PORTO

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO USO PRÉ OU PÓS-OPERATÓRIO DE
AMOXICILINA EM EXODONTIAS SIMPLES REALIZADAS EM PACIENTES
PORTADORES DE ARTRITE REUMATOIDE TRATADOS COM INIBIDORES DE
FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA E/OU METOTREXATO

FORTALEZA

2015

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO USO PRÉ OU PÓS-OPERATÓRIO DE
AMOXICILINA EM EXODONTIAS SIMPLES REALIZADAS EM PACIENTES
PORTADORES DE ARTRITE REUMATOIDE TRATADOS COM INIBIDORES DE
FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA E/OU METOTREXATO

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Odontológica

Orientador: Prof. Dr. Mário Rogério Lima Mota

FORTALEZA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- P881a Porto, Ana Laryssa Ferreira Gomes.
Avaliação comparativa do uso pré ou pós-operatório de amoxicilina em exodontias simples realizadas em pacientes portadores de artrite reumatoide tratados com inibidores de fator de necrose tumoral alfa e/ou metotrexato. / Ana Laryssa Ferreira Gomes Porto. – 2015.
75 f.: il., color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará; Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem; Departamento de Odontologia; Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Mestrado em Odontologia, Fortaleza, 2015.
Área de Concentração: Clínica Odontológica.
Orientação: Prof. Dr. Mário Rogério Lima Mota.
1. Artrite Reumatoide. 2. Amoxicilina. 3. Cirurgia Bucal. I. Título.

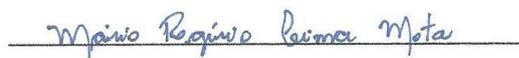
ANA LARYSSA FERREIRA GOMES PORTO

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO USO PRÉ-OPERATÓRIO OU
PÓS-OPERATÓRIO DE AMOXICILINA APÓS EXODONTIAS SIMPLES EM
PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATOIDE TRATADOS COM
INIBIDORES DE FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA E/OU METOTREXATO

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia; Área de concentração: Clínica Odontológica.

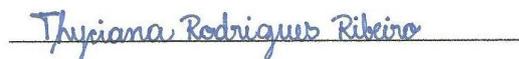
Aprovada em: 03 / 07 / 2016

BANCA EXAMINADORA



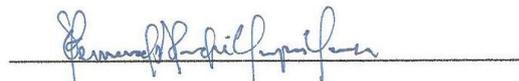
Prof. Dr. Mário Rogério Lima Mota (Orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)



Prof(a). Dr(a). Thyciana Rodrigues Ribeiro

Universidade Federal do Ceará (UFC)



Prof. Dr. Fernando André Campos Viana

Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

“Dedico este trabalho a Deus,
que me permitiu concluir mais
um sonho; sem a sua provisão
esta jornada não teria sido
possível”.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, pois sei que tenho muito mais do que mereço e preciso. Suas misericórdias são insondáveis, e teu cuidado por mim é real. Obrigada, Senhor, por mais uma etapa concluída.

Aos meus pais, Joacy Gomes de Araújo e Maria Marques Ferreira dos Santos, que nunca mediram esforços para garantir minha educação. Vocês são meus exemplos de dedicação, amor, carinho e cuidado. Obrigada por acreditarem em mim, muito mais do que eu mesma, e me incentivarem a galgar degraus mais altos.

Ao meu esposo José Cláudio Diógenes Porto, pois não tenho palavras para expressar sua importância em minha vida. Obrigada, meu amor, por ser meu companheiro e ser exatamente o marido que Deus preparou para mim.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mário Rogério Lima Mota, sinônimo de profissionalismo e competência. Admiro sua dedicação ao magistério. Obrigada por confiar a mim este trabalho.

Aos Prof.Dr. Fabrício Bitu Sousa e Prof(a). Dr(a) Ana Paula Negreiros Nunes Alves, pelos ensinamentos que certamente contribuíram para o meu crescimento profissional.

À banca examinadora composta pela Prof(a). Dr(a). Thyciana Rodrigues Ribeiro e pelo Prof. Dr. Fernando André Campos Viana. Obrigada pela presteza e empenho com que avaliaram a presente dissertação.

Aos amigos Paulo Goberlânio, Carolina Teófilo, Malena Freitas, Camila Carvalho e Mariana Araújo. Obrigada pelas conversas, descontrações, ajudas e conselhos. Desejo-lhes a conquista de muitas vitórias, pois, além de merecerem, são pessoas extremamente competentes.

Aos companheiros de pós-graduação Clarissa Pessoa, Arthur Forte, Thales Sales, Thinali Dantas, Isabely Vidal, Luan Cartaxo, Ernando Júnior, Erasmo Marinho, Ealber Luna, Breno Benevides e Mariana Canuto.

À servidora da Clínica de Estomatologia, Soninha, que me deu suporte para atendimento dos pacientes da pesquisa, auxiliando-me sempre que precisei.

Ao acadêmico Átila Thé, por me ajudar na execução da presente pesquisa. Obrigada pela amizade e dedicação. Desejo-lhe muito sucesso na sua jornada que apenas se inicia.

Às companheiras de faculdade Galyléia, Lidiane, Ilana, Isabel, Raisal, Ridna e Isabela, presentes que a Odontologia me deu e que levo para a vida.

Aos amigos Edilson de Holanda e Tatiana de Holanda. Sou grata pela amizade que atravessa o tempo e somente se fortalece.

Aos serviços de Reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio e Hospital Geral de Fortaleza, por atenderem as minhas solicitações e tão bem me integrarem no âmbito de seus serviços.

À Prof(a). Dr(a) Renata de Sousa Alves, que, por meio do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas, realizou os exames hematológicos dos pacientes da pesquisa.

Por fim, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, pela atenção e apoio prestados.

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma condição autoimune caracterizada por uma inflamação das articulações. As medicações mais utilizadas no tratamento da AR são drogas antireumáticas modificadoras da doença (DMARD), como o metotrexato (MTX) e agentes biológicos, dentre estes os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α). Trabalhos recentes relacionam estes fármacos a um maior acometimento de infecções. O objetivo do estudo foi avaliar a ocorrência de inflamação, dor, cicatrização e presença de infecções após exodontias em pacientes com AR sob tratamento com anti-TNF- α e MTX que fizeram uso pré-operatório ou pós-operatório de amoxicilina. Os pacientes com AR foram distribuídos, de forma randômica, em dois grupos: grupo A (profilaxia antibiótica – utilizaram 4 cápsulas de 500mg de amoxicilina uma hora antes do procedimento) e grupo B (cobertura antibiótica- fizeram uso de uma cápsula de 500mg de amoxicilina de 8 em 8 horas por 5 dias). Além desses, para fins de controle, um terceiro grupo foi formado por pacientes sem AR e sem prescrição de antibióticos. Após avaliação de exames hematológicos e radiográficos, foram realizadas 30 exodontias (13 pacientes com AR e 12 do grupo controle) por um mesmo operador nos 3 grupos. Esse operador, assim como os pacientes dos grupos A e B, desconhecia qual esquema de medicação empregada. Avaliações periódicas (24 horas, 72 horas, 7 dias, 14 dias e 30 dias após o procedimento) foram feitas para identificar sinais clínicos e radiográficos de infecção e de inflamação. A avaliação da cicatrização da ferida cirúrgica foi feita através de medições com um paquímetro nos intervalos de 24 horas, 72 horas, 7 dias e 14 dias. Para verificação da sintomatologia dolorosa, utilizou-se uma escala visual analógica (VAS) que foi entregue aos pacientes após a exodontia. Todos os pacientes fizeram 3 radiografias periapicais (antes da exodontia, com 24 horas e após 30 dias) que foram digitalizadas e analisadas pelo software ImageJ® com intuito de verificar o período cicatricial radiográfico por meio da modificação da área radiolúcida alveolar. A maioria dos pacientes participantes foi mulheres, tanto no grupo controle (58,3%) quanto nos grupos A e B (83,3% e 100% respectivamente). Os níveis de plaquetas dos pacientes dos grupos A e B foram superiores aos do grupo controle ($p=0,008$). No que se refere aos sinais inflamatórios e de infecção, não houve diferença significativa entre os três grupos, assim como nos índices de dor e na cicatrização óssea avaliada radiograficamente, diferentemente dos índices de cicatrização tecidual, onde os grupos A e B apresentaram menores áreas das feridas cirúrgicas e melhor contração das feridas que o grupo controle ($p=0,005$). Os pacientes dos grupos A e B apresentaram reparo ósseo, índice de inflamação e de infecção semelhantes ao grupo controle, entretanto, os parâmetros de cicatrização tecidual nos grupos A e B foram superiores quando comparados ao grupo controle. Com isso, sugere-se que o uso da amoxicilina de forma profilática seja o mais adequado e racional, uma vez que não houve diferença entre os esquemas antibióticos empregados.

Palavras-chave: artrite reumatoide, amoxicilina, cirurgia bucal

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune condition characterized by an inflammation of the joints. The medications most commonly used in the treatment of RA are disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as methotrexate (MTX) and biological agents such as tumor necrosis factor alpha inhibitors (anti-TNF- α). These drugs are immunosuppressive and they are related to a higher incidence of infections. The aim of this study was to evaluate the occurrence of inflammation, pain, scarring, and the presence of infections after tooth extraction in patients with RA treated with anti-TNF- α and MTX that used pre or postoperative amoxicillin. The RA patients were divided randomly into two groups: Group A (antibiotic prophylaxis – a single dose of amoxicillin 2g orally, 1h prior to the procedure) and group B (postoperatively antibiotic - 500mg of amoxicillin 8/8h for 5 days). In addition, a third group was created for control purposes that consisted of patients without RA and with no prescription of antibiotics. After evaluation of hematologic and radiographic parameters were performed 30 extractions (13 patients with RA and 12 in control group) by a single operator. The distribution of medications was made randomly and double-blind. Periodic evaluation (1,3,7,14 and 30 days after the procedure) were taken in order to identify clinical and radiographic signs of infection, inflammation. The evaluation of wound healing was done through measurement with a caliper at intervals of 24 hours, 72 hours, 7 days, and 14 days. A visual analogue scale (VAS) was used for verification of painful symptoms which was delivered to the patients after the extractions. All patients had 3 periapical radiographs (before extraction, with 24 hours and after 30 days) that were digitized and analyzed by ImageJ® software to verify radiographic healing period by modifying the alveolar radiolucent area. Most participants were women in control group (58.3%) and in groups A and B (83.3% and 100% respectively). Platelet levels of patients in groups A and B were higher than the control group ($p = 0.008$). In regard to inflammatory and infection signs, there was no significant difference between the three groups, as well as in pain levels and bone regeneration assessed radiographically, unlike tissue healing rates, where the groups A and B showed smaller areas of surgical wounds and the wounds contraction better than the control group ($p = 0.005$). Patients in groups A and B showed bone healing, inflammation and infection rate similar to the control group, however, the tissue healing parameters in groups A and B were higher when compared to the control group. In conclusion, it might be wise to suggest the use of amoxicillin prophylaxis considering rational antimicrobial use, since there was no difference between antibiotic regimens employed.

Key-words: rheumatoid arthritis, amoxicillin, oral surgery

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Antiinflamatórios não-esteroidais
AHA	American Heart Association (Associação Americana do Coração)
AL	Alar
AM	Ângulo mandibular
AR	Artrite reumatoide
ASA	American Society of Anesthesiologists (Sociedade Americana de Anestesiologistas)
CEO	Canto externo do olho
CL	Comissura labial
CLE	Comissura labial externa
DMARD	Drogas antireumáticas modificadoras da doença
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
INR	International Normalized Ration (Razão Normalizada Internacional)
LIVLI	Limite inferior do vermelhão do lábio inferior
LSVLS	Limite superior do vermelhão do lábio superior
MTX	Metotrexato
NA	Asa nasal
PM	Pogônio mole
Po	Pogônio mole
Stm	Estômio
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TP	Tempo de Protrombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

TS	Tempo de Sangramento
Tr	Tragus
VAS	Visual Analogue Scale (Escala Visual Analógica)
VPM	Volume de plaquetário médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	12
2	PROPOSIÇÃO	17
3	CAPÍTULO	18
	3.1 – Capítulo 1: Avaliação comparativa do uso pré ou pós-operatório de amoxicilina em exodontias simples realizadas em pacientes portadores de artrite reumatoide tratados com inibidores de fator de necrose tumoral alfa e/ou metotrexato	18
4	CONCLUSÃO GERAL	49
	REFERÊNCIAS	50
	ANEXOS	53
	ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	53
	ANEXO B- MANUAL DE NORMALIZAÇÃO PARA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO E TESE DE DOUTORADO NO FORMATO ALTERNATIVO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ	61
	ANEXO C- NORMAS DO PERIÓDICO: JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY	68

1- INTRODUÇÃO GERAL

As doenças autoimunes constituem um grupo de mais de 80 enfermidades crônicas, muitas vezes incapacitantes, que levam à destruição dos tecidos, órgãos e células devido a uma disfunção do sistema imune (NIH., 2005; SHOENFELD *et al.*, 2008). Tais enfermidades apresentam dados epidemiológicos inconsistentes, seja por estudos com inadequadas metodologias, diferenças geográficas ou diversidades no curso natural da doença (EATON *et al.*, 2010; TOZZOLI *et al.*, 2013).

Dentre as doenças autoimunes, destaca-se a artrite reumatoide (AR), que se caracteriza por uma condição multissistêmica de etiologia desconhecida, cuja principal característica é a poliartrite simétrica das articulações, em especial das mãos, pés e joelhos, associada a dor e rigidez (LOUZADA-JÚNIOR *et al.*, 2007; CURTIS *et al.*, 2015). Quando não tratada, tal condição pode levar o paciente a uma progressiva perda de tecido cartilaginoso e ósseo, interferindo permanentemente na funcionalidade das articulações envolvidas (SEGAL *et al.*, 2008).

Estima-se que 0,2% a 1% da população adulta brasileira apresente AR, afetando de 2 a 3 vezes mais as mulheres do que os homens, preferencialmente na faixa etária de 30 a 70 anos de idade (LOUZADA-JUNIOR *et al.*, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2012). Essa diferença entre os gêneros está relacionada aos hormônios sexuais. O diagnóstico depende da associação de uma série de sinais e sintomas observados na clínica médica, achados laboratoriais e radiográficos, tendo por base os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR-1987). Tais critérios constituem em: 1) artrite de 3 ou mais articulações (vista pelo médico e com envolvimento simultâneo); 2) artrite de juntas das mãos (punho e/ou metacarpofalangianas); 3) artrite simétrica; 4) rigidez matinal; 5) presença de fator reumatoide; 6) nódulos reumatoides; 7) alterações radiológicas sugestivas da artrite. Para se estabelecer um diagnóstico, o paciente deve apresentar pelo menos quatro dos sete critérios apresentados. Além disso, os critérios de 1 a 4 devem ter uma duração superior a 6 semanas. As manifestações extra-articulares mais comumente encontradas nos portadores de AR são: nódulos reumatoides, envolvimento ocular, cardíaco, pulmonar, hepático, gástrico, neuropatias, anemia, Síndrome de Felty

(associação da artrite reumatoide com esplenomegalia e leucopenia), vasculite e úlceras cutâneas (LOZA *et al.*, 2015).

O tratamento da AR está diretamente relacionado com o estágio, atividade e gravidade da doença (LOUZADA-JUNIOR *et al.*, 2007). A abordagem terapêutica atual indica que a intervenção precoce é a melhor alternativa para minimizar os efeitos irreversíveis da doença, interferindo assim positivamente no curso da mesma (SKARE, 2007). A estratégia inicial se baseia no alívio da dor através da utilização de agentes antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), analgésicos, corticoides e antimaláricos. Estudos recentes têm demonstrado que há uma destruição rápida e precoce da cartilagem e do osso logo no início da doença. Baseando-se nessas informações, uma terapêutica que institua drogas antireumáticas modificadoras da doença (DMARD), como metotrexato, sulfassalazina, cloroquinona, azatioprina e leflunomida, deve ser instituída o quanto antes com a finalidade de diminuir os danos articulares e promover mais rapidamente a remissão clínica do processo. Em casos de intolerância ou falta de resposta terapêutica, agentes biológicos, tais como os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α), devem ser implementados. Essa combinação de drogas no tratamento da AR visa atingir todas as vias do processo inflamatório da doença, reduzindo a inflamação através da utilização de doses menores de cada fármaco, causando menos efeitos colaterais (KATADA *et al.*, 2014; HWANG, MORELAND, 2014; AALTONEN *et al.*, 2015).

O metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico que interfere na síntese de timidina e, conseqüentemente, na síntese de DNA. Devido a esse mecanismo, tal medicação é utilizada no tratamento de câncer e psoríase. Em doses mais baixas, o MTX possui efeitos inibidores dos mediadores da inflamação e no recrutamento de leucócitos. É considerada uma droga de padrão ouro, devido a sua boa resposta clínica, diminuição da atividade da doença e redução dos danos articulares. No entanto, o MTX apresenta alguns efeitos colaterais importantes, a exemplo de intolerância gastrointestinal, complicações hematológicas, toxicidades hepáticas e pulmonares (SKARE, 2007; VAN DOUGEN *et al.*, 2007).

Desde 2003, agentes biológicos têm sido utilizados na clínica médica. Dentre eles, destacam-se: infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe e

certolizumabe pegol (bloqueadores de TNF), rituximabe (depletor de linfócito B), abatacepte (modulador da co-estimulação) e tocilizumabe (inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina 6) . O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) consiste em um mediador envolvido no processo inflamatório e na resposta imune celular, com importante papel no sistema de defesa diante de um processo infeccioso (DOUBRAWA et al., 2012; HWANG, MORELAND, 2014). Trata-se de uma citocina pró-inflamatória, secretada pelos macrófagos e fibroblastos, que estimula a produção de citocinas adicionais, prostaglandinas e proteases, aumentando a atividade de neutrófilos, células B e células endoteliais. Na AR, altos níveis de TNF- α estão presentes nas articulações, resultando em uma maior expressão de moléculas de adesão, produção de quimiocinas e diferenciação de osteoclastos, consequentemente perpetuando a atividade inflamatória através do feedback que regula a atividade imune. Fármacos que bloqueiam a síntese ou ação do TNF- α modulam negativamente o processo inflamatório responsável por gerar danos articulares e sintomatologia (SEGAL et al., 2008; FALEIRO et al., 2011).

Pacientes com AR são mais suscetíveis a infecções, seja pelo próprio mecanismo da doença ou devido à medicação utilizada no tratamento (SAKAI et al., 2012; AALTONEN et al., 2015). Os agentes biológicos estão fortemente relacionados ao acometimento de certas infecções, tais como: tuberculose, aspergilose, histoplasrose, coccidiomicose, listeriose, pneumonia, criptococose e citomegalovirose. Dentre os efeitos adversos dos anti-TNF- α , destacam-se também reações no local da injeção ou infusão, e como efeitos raros, neurite ocular, exacerbação de uma esclerose prévia, anemia aplástica, neutropenia, trombocitopenia, vasculite, sinusite, neurite, eventos adversos no trato gastrointestinal e síndrome semelhante ao lúpus. A indicação dessa terapia deve ser feita de forma minuciosa, exigindo-se também uma anamnese detalhada e a realização de exames imaginológicos e hematológicos periodicamente, com a finalidade de investigar a presença de algum foco infeccioso (SEGAL et al., 2008; FALEIRO et al., 2011).

Devido à possibilidade de maior ocorrência de infecções, algumas considerações devem ser ponderadas pelo cirurgião-dentista no tratamento de pacientes que fazem uso desses medicamentos (agentes biológicos e MTX). Todas

as intervenções odontológicas apresentam risco de bacteremia, que se caracteriza pela presença de bactérias na corrente sanguínea. Dentre os procedimentos odontológicos que apresentam maior risco, destacam-se exodontias, anestesia intraligamentar, reimplantes dentários, biópsias, drenagens de abscessos, implantes dentários, raspagem subgengival, cirurgias periodontais, apicectomia e cirurgias bucomaxilofaciais (GUTIÉRREZ *et al.*, 2006). Estudos indicam que trinta segundos após uma exodontia, a bacteremia gerada é de 92,6%, reduzindo para 20% após uma hora. Adicionalmente, em pacientes normossistêmicos, infecções pós-operatórias dificilmente ocorrem, pois estes se encontram imunocompetentes frente a um processo infeccioso. Os pacientes imunossuprimidos, no entanto, necessitam da utilização de antibióticos antes ou após o procedimento cruento, com objetivo de minimizar infecções posteriores (TOMÁS *et al.*, 2007; LOPES *et al.*, 2011).

Em 2007, a American Heart Association (Associação Americana de Cardiologia) estabeleceu um protocolo preventivo e terapêutico para pacientes com endocardite infecciosa. Em seguida, diversos centros adotaram este mesmo protocolo para outros grupos de pacientes, inclusive imunossuprimidos (GUGGENHEIMER *et al.*, 2005; HICKS, 2015; Napeñas *et al.*, 2015). Tal medida consiste em uma dose única de amoxicilina, 2 g uma hora antes do procedimento, por via oral. Como outras alternativas, para pacientes alérgicos à penicilina, deve-se administrar clindamicina 600mg ou azitromicina 500 mg ou cefalexina 2 g, uma hora antes do procedimento, via oral (WILSON *et al.*, 2008). Entretanto, alguns autores preconizam que, para pacientes com algum risco de infecção pós-operatória, os antibióticos podem ser prescritos de 2 a 5 dias depois da intervenção (REN, MALMSTRON, 2007).

Neste contexto, a utilização indiscriminada e irracional de antimicrobianos pode elevar o risco de reações alérgicas, de efeitos adversos e do desenvolvimento de resistência bacteriana, tornando os pacientes mais vulneráveis às infecções oportunistas (TERMINE *et al.*, 2009). Atualmente, a resistência bacteriana é considerada um problema de saúde pública mundial, pois milhões são gastos anualmente com os custos das internações e da administração de drogas alternativas mais onerosas (WANNAMACHER, 2004).

Estudos longitudinais com pacientes que fazem uso dessa medicação (anti-TNF- α e MTX) constataram um risco duas vezes maior de infecção quando comparados aos pacientes que não faziam uso de anti TNF- α . Os achados mais comuns foram infecções de pele, dos tecidos mole e do trato respiratório (GOH *et al.*, 2013). Tais processos infecciosos, na sua maioria, ocasionam internações hospitalares com consequente interrupção do tratamento até a melhora do quadro clínico do paciente, gerando um aumento dos custos, bem como retardo no retorno da terapia.

A escassez de dados sobre a incidência de infecções odontológicas pós-operatórias e métodos de prevenção para pacientes que fazem uso de inibidores de TNF- α associados ou não ao MTX sugere a necessidade de avaliação da eficácia de diferentes esquemas preventivos com amoxicilina em tais indivíduos submetidos a exodontias.

2 - PROPOSIÇÃO

2.1 Objetivo Geral

Verificar a ocorrência de infecções, sinais de inflamação, dor e cicatrização alveolar tecidual e óssea após exodontias em pacientes com artrite reumatoide sob tratamento com inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e/ou metotrexato (MTX) que fizeram uso pré-operatório ou pós-operatório de amoxicilina.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar sinais de infecção e inflamação após exodontias simples em pacientes com artrite reumatoide que fazem uso de inibidores de TNF- α e/ou metotrexato, no grupo sob profilaxia antibiótica e grupo sob cobertura antibiótica de 5 dias.
- Identificar o nível de dor pós-operatória em pacientes com artrite reumatoide que fazem uso de inibidores de TNF- α e/ou metotrexato no grupo sob profilaxia antibiótica e grupo sob cobertura antibiótica de 5 dias, através de uma escala visual analógica de dor (VAS).
- Comparar os níveis de cicatrização alveolar tecidual e óssea após exodontias simples em pacientes com artrite reumatoide que fazem uso de inibidores de TNF- α e/ou metotrexato no grupo sob profilaxia antibiótica e no grupo sob cobertura antibiótica de 5 dias.

3- CAPÍTULO

Esta dissertação está baseada no Artigo 46 do Regimento Interno do Programa de Pós Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, que regulamenta o formato alternativo para dissertações de Mestrado e teses de Doutorado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou coautoria do candidato. Por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, o projeto de pesquisa do presente trabalho foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, tendo sido aprovado (Anexo A). Assim sendo, essa dissertação é composta de um capítulo, contendo manuscrito que será submetido à publicação em revista científica conforme descrito abaixo:

3.1 Capítulo 1:

Título: Avaliação comparativa do uso pré ou pós-operatório de amoxicilina em exodontias simples realizadas em pacientes portadores de artrite reumatoide tratados com inibidores de fator de necrose tumoral alfa e/ou metotrexato

PORTO ALFG; PINTO ATA; MOTA MRL

Este manuscrito será submetido à publicação no periódico *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*

Título: Avaliação comparativa do uso pré ou pós-operatório de amoxicilina em exodontias simples realizadas em pacientes portadores de artrite reumatoide tratados com inibidores de fator de necrose tumoral alfa e/ou metotrexato

Palavras-chave: artrite reumatoide, amoxicilina, cirurgia bucal

Autores:

Ana Laryssa Ferreira Gomes Porto

Estudante de Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará

Átila Thé Araújo Pinto

Estudante de Graduação da Universidade Federal do Ceará

Mário Rogério Lima Mota

Professor Adjunto das Disciplinas de Patologia Bucal e Estomatologia Clínica da Universidade Federal do Ceará

Endereço de correspondência do Prof. Dr. Mário Rogério Lima Mota:

Rua Monsenhor Furtado, s/n,
Curso de Odontologia-Universidade Federal do Ceará
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Fortaleza/CE – Brasil, CEP: 60.430-350
Telefone: +55 85 87836513
E-mail: laryssaodonto@yahoo.com.br

Resumo

Objetivo: Avaliar a ocorrência de infecções, sinais de inflamação, dor e cicatrização alveolar tecidual e óssea após exodontias em pacientes com artrite reumatoide (AR) sob tratamento com inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e/ou metotrexato (MTX), que fizeram uso pré-operatório ou pós-operatório de amoxicilina.

Pacientes e Métodos: Foi realizado um ensaio clínico triplo cego, randomizado e controlado de grupos paralelos. Todos os participantes foram avaliados, e exames hematológicos e radiográficos solicitados. Os pacientes com AR foram divididos de forma randômica em dois grupos (A e B). No grupo (A), os pacientes receberam profilaxia antibiótica (2g de amoxicilina) uma hora antes da exodontia simples, enquanto no grupo (B) os pacientes receberam cobertura antibiótica (amoxicilina 500 mg de 8 em 8 horas por 5 dias). Além desses grupos, houve um grupo controle com indivíduos normossistêmicos sem antibiótico. Após o procedimento, avaliações periódicas (24h, 72h, 7 dias, 14 dias e 30 dias) foram realizadas nos três grupos. Exames de imagem foram realizados após 24 horas e 30 dias.

Resultados: A maioria dos pacientes participantes foi mulheres, tanto no grupo controle (58,3%) quanto nos grupos A e B (83,3% e 100%, respectivamente). Foram realizadas 30 exodontias em 20 pacientes divididos nos três grupos. Os níveis de plaquetas dos pacientes do grupo A e B foram superiores ao do grupo controle ($p=0.008$). Os grupos A e B apresentaram menores áreas das feridas cirúrgicas e melhor contração das feridas do que o grupo controle ($p=0,005$). No que se referem aos sinais inflamatórios, infecciosos, índices de VAS e cicatrização óssea alveolar após 30 dias, não houve diferença significativa entre os três grupos avaliados.

Conclusão: Ambos os esquemas de amoxicilina (profilaxia e cobertura) não apresentaram diferença significativa, entre si, nos índices avaliados de infecção, inflamação, dor e cicatrização óssea. O grupo profilaxia exibiu melhor cicatrização da mucosa em relação aos demais grupos. Adicionalmente, ambos os grupos apresentaram comportamento semelhante ao grupo controle de pacientes normossistêmicos que realizaram exodontias sem uso de antibióticos. Dessa forma, o uso racional de profilaxia com amoxicilina é indicado para pacientes com AR.

Palavras-chave: artrite reumatoide, amoxicilina, cirurgia bucal

Introdução

Artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de caráter crônico e inflamatório caracterizada pelo envolvimento de forma simétrica das articulações. Estima-se que 1% da população mundial tenha AR, sendo as mulheres três vezes mais acometidas do que os homens. Tal condição, quando não tratada, pode evoluir para uma perda de função e conseqüente redução da qualidade de vida e aumento da morbidade e mortalidade.¹⁻³

O tratamento da AR deve preconizar o alívio das dores e a manutenção ou a melhora da funcionalidade. Inicialmente, buscava-se a redução das dores e do edema com a utilização de antiinflamatórios não estereoidais (AINES), e, caso não ocorra melhora do quadro, corticoides podem ser indicados. Atualmente, preconiza-se a prescrição de drogas antireumáticas modificadoras da doença (DMARD) assim que o diagnóstico de AR é estabelecido, a fim de se conseguir um controle do processo inflamatório ou até a remissão antes que alterações articulares irreversíveis se estabeleçam.⁴⁻⁶ Dentre as DMARD, destaca-se o metotrexato (MTX), que é considerado padrão ouro para o tratamento da AR por se tratar de um fármaco seguro e eficaz para uso prolongado. O MTX é um antagonista do ácido fólico que possui tanto uma atividade antiinflamatória quanto antiproliferativa. Os efeitos adversos mais comumente relacionados ao MTX são distúrbios gastrointestinais, hematológicos e hepáticos.^{7,8}

Em pacientes que apresentem uma intolerância ou uma resposta parcial ao MTX, opta-se pela terapia com agentes biológicos, que podem ou não estar associados ao MTX. Essa classe medicamentosa pode ser subdividida em bloqueadores do TNF- α , antagonistas de IL-1, moduladores seletivos da co-estimulação das células T, anticorpos monoclonais inibidores de células B e anticorpos monoclonais inibidores de IL-6.⁹

Embora os benefícios dessas drogas (DMARD e/ou agentes biológicos) aos pacientes com AR sejam indiscutíveis, sua indicação deve ser ponderada, uma vez que tais medicações tornam os indivíduos mais suscetíveis a infecções. Isso ocorre devido a uma ação direta desses medicamentos na resposta imune dos indivíduos, interferindo, assim, na sua capacidade de defesa; além disso, a própria doença já os torna mais propensos a infecções se comparados à população em geral.^{10,11} As

ocorrências mais comuns dessa terapia são infecções no trato respiratório, infecções de pele e reações cutâneas à infusão. Esses efeitos colaterais, quando presentes e de acordo com a sua gravidade, causam a suspensão da terapia imunossupressora, gerando um agravamento da sintomatologia da AR.^{5, 10, 12, 13}

As implicações dessa terapia medicamentosa no âmbito da cavidade oral ainda são pouco conhecidas. Esse aumento da probabilidade de infecção por parte desses pacientes deve ser considerado pelo cirurgião-dentista, principalmente na realização de procedimentos invasivos tais como extrações dentárias, colocação de implantes dentários, cirurgias periodontais, raspagens subgengivais, cirurgias paraendodônticas, entre outros. Logo, este ensaio clínico se propôs a avaliar a ocorrência de infecções, sinais de inflamação, dor e cicatrização alveolar tecidual e óssea após exodontias em pacientes com artrite reumatoide sob tratamento com anti-TNF- α e/ou MTX, que fizeram uso pré-operatório ou pós-operatório de amoxicilina.

Pacientes e Métodos

Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, controlado, triplo-cego de grupos paralelos, entre agosto de 2014 e maio de 2015, com os pacientes com AR provenientes do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio e do Hospital Geral de Fortaleza e com pacientes normossistêmicos que buscaram a Clínica Odontológica da Universidade Federal do Ceará para realização de exodontias. O estudo foi devidamente aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (nº parecer: 953.396), e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos no grupo controle pacientes com 18 anos ou mais, ambos os gêneros, considerados saudáveis (ASA I) *ASA= American Society of Anesthesiologists, que necessitassem de exodontias simples e que apresentassem os seguintes valores de referência nos exames hematológicos: INR menor ou igual a 1,5 ; contagem de plaquetas entre 150.000 e 450.000; contagem de leucócitos por mm³ entre 4.400 e 11.000; glicemia em jejum inferior a 110 mg/dL; e tempo de sangramento de 1 a 4 minutos. Para composição dos grupos clínicos (A e B), os critérios hematológicos foram: INR menor que 2,5; contagem de plaquetas superior a 30.000; contagem de leucócitos superior a 2.000 por mm³; glicemia em jejum inferior

a 126 mg/dL; e tempo de sangramento de 1 a 4 minutos. Além disso, os pacientes com AR deveriam utilizar inibidores de TNF- α e/ou MTX^{14,15}.

Após triagem dos pacientes, uma ficha clínica foi preenchida com os seguintes dados: identificação do paciente, história social, história da doença atual, história médica e odontograma. Em seguida, foram solicitados os exames hematológicos (hemograma, glicemia em jejum, TP-tempo de protrombina, TTPa-tempo de tromboplastina parcial ativado, TS-tempo de sangramento) e radiográficos.

Por meio de uma função do programa Excel, os pacientes com AR foram subdivididos de forma randômica por um membro da equipe executora em dois grupos (A e B). Os pacientes do grupo A se submeteram ao procedimento de exodontia simples com profilaxia antibiótica, enquanto o grupo B se submeteu ao mesmo procedimento sob cobertura antibiótica de 5 dias.¹⁶ A medicação necessária foi disponibilizada aos pacientes por um participante da equipe executora, excetuando-se o profissional que realizou as exodontias e o que realizou a randomização das fichas. Cada paciente recebeu 19 cápsulas, sendo que os do grupo A receberam 4 cápsulas de amoxicilina 500 mg uma hora antes do procedimento e 15 cápsulas de placebo de 8 em 8 horas por 5 dias após o procedimento, enquanto os pacientes do grupo B receberam 4 cápsulas de placebo uma hora antes do procedimento e 15 cápsulas de amoxicilina 500 mg 8 em 8 horas por 5 dias após o procedimento. No grupo controle (normossistêmicos), as exodontias foram realizadas sem antibiótico. A medicação dispensada aos pacientes dos grupos A e B, tanto as cápsulas de amoxicilina quanto as de placebo, foram provenientes de uma farmácia de manipulação, todas do mesmo lote de fabricação.

Inicialmente, os pacientes (tanto do Grupo A, do grupo B e do grupo controle) foram submetidos a uma antissepsia intrabucal (bochecho de 5 ml de clorexidina 0,12% por 30 seg) e antissepsia extraoral com clorexidina a 2% embebida em gaze, seguida pela colocação de campos fenestrados estéreis sobre o paciente, de forma que apenas a cavidade oral ficasse visível. Os procedimentos cirúrgicos (grupos A, B e grupo controle) foram realizados sob anestesia local com mepivacaína a 2 % com epinefrina 1:100.000.

Todas as exodontias foram realizadas por um mesmo operador, sendo as técnicas cirúrgicas restritas a exodontias simples que necessitaram somente de

fórceps e alavancas. Após a retirada do elemento dentário, o operador realizou manobras de hemostasia e sutura com fio não-absorvível 3-0 e solicitou que o paciente fizesse pressão com gaze no local por 20 minutos. Além disso, foram registrados na ficha o tempo cirúrgico e a quantidade de tubetes utilizados. Após as cirurgias, os pacientes foram instruídos, verbalmente e por escrito, quanto aos cuidados pós-operatórios. Para alívio da dor pós-operatória, foram prescritos dipirona 500mg de 8 em 8 horas por 3 dias, e, em casos de alergia à dipirona, foi indicado paracetamol 750mg de 6 em 6 horas por 3 dias.^{14, 17, 18} Aos pacientes foi entregue uma ficha individual para avaliação dos níveis de dor (VAS), e os mesmos foram instruídos quanto ao preenchimento.

Retornos periódicos foram executados. O primeiro ocorreu com 24 horas após o procedimento para avaliação dos sinais e sintomas de infecção e inflamação pós-operatória, bem como realização de uma tomada radiográfica. O retorno seguinte, com 72 horas do procedimento, teve o mesmo objetivo, isto é, avaliar os sinais e sintomas de infecção e inflamação pós-operatória. Após 7 dias, realizou-se uma terceira avaliação, e a sutura foi removida. Além desses, houve mais 2 retornos (com 14 e 30 dias).

Para verificação de infecção no sítio cirúrgico, pelo menos um destes critérios deveria estar presente: alvéolo seco, inflamação aguda do alvéolo ou infecção aguda do alvéolo.¹⁹ Por sua vez, com relação aos sinais de inflamação do sítio cirúrgico, os critérios usados foram os seguintes: presença ou ausência de edema, eritema, limitação de abertura bucal, hipertermia e sintomatologia dolorosa.¹⁸

Medidas foram realizadas para estimar o edema facial no local da cirurgia. Em relação às exodontias em região anterior e posterior dos maxilares, obtiveram-se as seguintes medidas¹⁸:

ANTERIOR

- 1) **AL- AL**: distâncias entre as bases alares
- 2) **AL-CLE(esq e dir)**: base alar e comissura labial externa
- 3) **SN-LSVLS**: subnasal e limite superior vermelhão do lábio superior
- 4) **LSVLS-Stm**: limite superior vermelhão do lábio superior e estômio
- 5) **Stm-LIVLI**: estômio e limite inferior do vermelhão do lábio inferior
- 6) **LSVLS-Po**: limite inferior do vermelhão do lábio inferior e pogônio mole
- 7) **CLE-Po(esq e dir)**: comissura labial externa e pogônio mole

POSTERIOR

- 1) **AM- Tr**: ângulo mandibular para tragus
- 2) **AM-CEO**: ângulo mandibular para canto externo do olho
- 3) **AM-NA**: ângulo mandibular para asa nasal
- 4) **AM-CL**: ângulo mandibular para comissura labial
- 5) **AM-PM**: ângulo mandibular para pogônio mole

Essas medidas foram feitas antes das exodontias e nas avaliações de 24 horas, de 72 horas e de 7 dias. Essas mensurações pós-cirúrgicas foram subtraídas das medidas pré-operatórias para quantificação do edema.

Para estimar o trismo, a capacidade de abertura bucal máxima foi medida pré e pós-operatoriamente, em centímetros, entre os incisivos centrais superiores e inferiores, utilizando-se um paquímetro (antes do procedimento, com 24h, com 72h, com 7 dias e, por fim, com 14 dias); desta forma, a diferença entre os valores basais e as demais mensurações pôde ser calculada. Para verificação do aumento de temperatura, foi utilizado um termômetro na região axilar, sendo considerado febril uma temperatura corporal superior a 37,5°C (tal aferição foi realizada antes do procedimento, com 24h, 72h, 7 dias e 14 dias).^{18,20}

No que se refere à verificação da presença ou não de sintomatologia dolorosa, utilizou-se a VAS. Tal instrumento consiste em uma escala de 10 cm, em que “0” significa ausência de dor e desconforto e “10” corresponde à presença de dor e desconforto extremos. Os participantes foram orientados a registrar na escala o nível de dor após a exodontia nos seguintes intervalos: (1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h, 12h, 24h, 48h, 72h, 5 dias e 7 dias). Além do registro da sintomatologia dolorosa, os participantes informaram se fizeram uso de alguma medicação analgésica (quantidade de comprimidos e frequência).²⁰

Para avaliação da cicatrização do alvéolo, utilizou-se um paquímetro, no qual, nos retornos de 24h, 72h, 7 dias e 14 dias, foram realizadas duas medições: vestibulo-lingual (d) e méso-distal (D) da ferida cirúrgica, a fim de se observar o processo cicatricial. Tais medidas foram feitas em triplicata, obtendo-se em seguida uma média aritmética que se aplicou na seguinte fórmula, a fim de se obter a área: $(A = \pi \cdot d \cdot D/4)$.²¹ Para mensuração da contração da ferida cirúrgica, subtraiu-se a área inicial das demais áreas (72h, 7 dias e 14 dias).

As radiografias periapicais realizadas foram exportadas para o formato de imagem *jpeg* para análise quantitativa por meio do software de análise de imagem ImageJ®. Após a aleatorização, um operador mensurou em triplicata a área

radiolúcida do alvéolo 24 horas após a cirurgia e 30 dias após o procedimento, através do comando de seleção de área livre (*Freehand selections*). As diferenças entre os valores das áreas radiolúcidas basais (24h após a cirurgia) e com 30 dias do procedimento foram realizadas para indicar cicatrização óssea alveolar, sendo expressos com variação da área radiolúcida.²²

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel e exportados para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0 para Windows, no qual as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95%. Os dados quantitativos foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk e comparados entre grupos por meio do teste ANOVA one-way ou two-way para medidas independentes ou repetidas (a depender da indicação), seguido do pós-teste de Bonferroni e expressos em forma de média \pm erro-padrão da média (dados paramétricos). Os dados categóricos foram submetidos ao teste do qui-quadrado e expostos em forma de frequência absoluta e percentual.

Resultados

Para composição do grupo controle, 32 pacientes foram avaliados e 22 pacientes se mostraram dispostos a participar do estudo. No entanto, 10 foram excluídos por não comparecerem às consultas programadas da pesquisa. Com relação aos grupos A e B, por meio de busca ativa no Hospital Universitário Walter Cantídio e no Hospital Geral de Fortaleza, foram avaliados 141 pacientes, sendo que destes, 19 pacientes aceitaram participar do estudo. Os demais ou não necessitavam de exodontias ou não apresentavam disponibilidade para comparecer aos retornos do estudo. Dos 19 pacientes, 6 pacientes foram retirados do estudo (1 apresentava glicemia bem acima de 126 mg/dL, 1 realizou exodontia em outro serviço, 2 não realizaram os exames hematológicos solicitados e os 2 restantes não utilizavam inibidores de TNF- α e/ou MTX). Nos pacientes dos grupos A e B em que foram feitas mais de uma exodontia, os procedimentos foram realizados com mais de 30 dias de intervalo.

A maioria dos pacientes participantes foi mulheres, tanto no grupo controle (58,3%) quanto nos grupos A e B (83,3% e 100% respectivamente). A média de

idade foi de 42,75 anos para o grupo controle, 49 anos para o grupo A e 44,8 anos para o grupo B.

Os pacientes do grupo controle eram normossistêmicos. Entretanto, dos pacientes do grupo A, 41,7% (5 pacientes) apresentavam histórico de hipertensão arterial, e 83,3% faziam uso de prednisona. Já no grupo B, 33,3% (2 pacientes) apresentavam hipertensão arterial, e 100% utilizavam prednisona. No grupo A, 91,7% faziam uso de algum inibidor de TNF- α , e 83,3% usavam MTX. Em relação ao grupo B, 100% utiliza algum anti- TNF- α , e 83,3% usava MTX.

A análise dos exames hematológicos demonstrou uma equivalência entre os três grupos, divergindo quanto à contagem de plaquetas dos grupos A e B, que, em ambos, foi significativamente superior a do grupo controle (Tabela 1).

A causa para indicação de exodontia mais prevalente nos três grupos (controle, A e B) foi destruição coronária por cárie com 50%, 66,7% e 83,3% respectivamente, sendo a maioria dos dentes localizada em região posterior e não havendo predileção por arcada (Tabela 2). O tempo médio de tratamento com anti TNF- α e MTX foi de $103,2 \pm 23,8$ meses para os pacientes com AR do grupo A e $57,4 \pm 15,0$ meses para os do grupo B ($p=0,110$).

O tempo cirúrgico médio foi de $22,0 \pm 1,7$ minutos para o grupo controle, $27,6 \pm 4,6$ minutos para o grupo A e $29,5 \pm 10,1$ minutos para o grupo B, sem diferença significativa entre eles ($p=0,539$). O número médio de tubetes anestésicos utilizados foi de $1,8 \pm 0,1$ no grupo controle, $1,8 \pm 0,1$ no grupo A e $1,6 \pm 0,1$ no grupo B ($p=0,699$). No que se refere à presença de sutura após a exodontia, aos cuidados pós-operatórios seguidos, dor e eritema não houve divergência entre os grupos A e B comparados ao grupo controle e nem entre A e B. A única paciente que apresentou sinais de inflamação no sítio cirúrgico utilizava MTX há mais de 10 anos e há 3 meses fazia uso de agentes biológicos. Os exames hematológicos da paciente foram avaliados, e não se encontrou nenhuma alteração, assim como na radiografia periapical pré-operatória do dente 45. Durante a exodontia, houve fratura da coroa dentária, o que dificultou a realização da cirurgia. No retorno de 24 horas, a paciente relatou dor, e, ao exame clínico, constatou-se um eritema evidente. O quadro inflamatório e a sintomatologia dolorosa foram atribuídos à presença de um fragmento ósseo residual que traumatizava os tecidos moles, o qual foi retirado, e

bochechos de clorexidina 0,12% duas vezes ao dia por 5 dias foram prescritos. No retorno de 72h, a paciente não apresentava eritema ou sintomatologia dolorosa significativos (Tabela 3).

Quanto ao limite de abertura bucal (trismo), temperatura corporal e edema, nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada. No entanto, a respeito da área da ferida (24h, 72h, 7d e 14d), constatou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo A e o controle em todos os períodos avaliados ($p=0.005$), bem como entre o grupo B e o controle quando da avaliação após 14 dias ($p=0.005$) (Tabela 4).

A comparação das médias dos índices de VAS para avaliação de dor não evidenciou diferença significativa entre os três grupos, em nenhum dos tempos avaliados, assim como a frequência do uso da medicação analgésica (Tabelas 5 e 6). As análises radiográficas dos grupos (controle, A e B), após 24 horas e 30 dias das exodontias simples, evidenciaram similar redução gradual na área radiolúcida alveolar, indicativa de cicatrização óssea (Figura 1). A avaliação quantitativa das imagens radiográficas não demonstrou diferença, entre os três grupos avaliados, na variação e percentual de redução da área radiolúcida alveolar entre 24 horas e 30 dias (Tabela 7).

Discussão

Pacientes do sexo feminino entre a 4^a e 5^a décadas de vida foram os achados mais prevalentes nos grupos A e B, corroborando com a literatura.^{22,23} Por se tratar de uma doença complexa que abrange vários sistemas do organismo, a politerapia está comumente associada à AR. A terapêutica mais utilizada é composta usualmente por AINES, corticóides, MTX e/ou agentes biológicos. Embora utilizados em baixa dosagem e pelo menor tempo possível, AINES e corticóides podem apresentar efeitos indesejáveis como risco aumentado de hipertensão e de doenças cardiovasculares, além de déficit cicatricial.^{24,25} Esse perfil politerapêutico associado a um histórico de hipertensão foi encontrado nos pacientes com AR do presente estudo.

Parâmetros hematológicos são essenciais para o diagnóstico e o monitoramento de algumas enfermidades, em especial doenças de caráter crônico e progressivo como a AR. A análise dos exames hematológicos dos três grupos revelou um aumento significativo do número de plaquetas dos pacientes dos grupos A e B em relação ao grupo controle. Embora aumentados, os valores de referência não foram excedidos. Apesar da ausência de significância estatística, observou-se também um aumento do número de neutrófilos dos grupos A e B em relação ao controle. O papel das plaquetas na hemostasia e no reparo de injúrias vasculares é bem elucidado; no entanto, acredita-se que elementos do sistema imune, como neutrófilos, plaquetas e linfócitos, desempenhem um importante papel no controle da inflamação. O número aumentado de plaquetas tem sido associado a uma maior atividade da AR.^{26,27}

Uslu et al²⁸ avaliaram aspectos como quantidade de plaquetas, taxas de neutrófilos e linfócitos, VAS e índice de atividade de doença baseado em 28 articulações (DAS 28) em 104 pacientes com AR não tratados, comparando-os com um grupo controle composto por 51 indivíduos saudáveis. Os resultados demonstraram um aumento das taxas de neutrófilos, plaquetas e linfócitos no grupo com AR e que os pacientes em remissão da doença apresentaram menores valores para estes componentes do sangue. Esses autores sugerem que tais marcadores podem ser utilizados para o monitoramento da atividade da doença. Rong et al²⁹ buscaram avaliar se a ativação plaquetária e consequente formação de agregados plaquetários são capazes de induzir uma reação pró-inflamatória em 30 pacientes com AR não tratados ou tratados apenas com AINES quando comparados a 10 indivíduos saudáveis do grupo controle. O método utilizado foi a citometria de fluxo, e um dos resultados obtidos foi que a ativação plaquetária está diretamente relacionada ao grau de atividade da doença, os autores sugerem que este fato ocorra devido ao aumento de CD147, que representa um receptor plaquetário, em pacientes com AR ativa.

Gasparyan et al³⁰ avaliaram os efeitos a curto prazo da terapia com inibidores de TNF- α em pacientes com AR na quantidade de plaquetas e no volume plaquetário médio (VPM). Um total de 21 indivíduos com AR foram avaliados com 2 semanas de tratamento e após 12 semanas. Os achados foram que há uma redução do número de plaquetas conforme uma diminuição da atividade da doença; no

entanto, há um aumento do VPM que pode estar associado a uma susceptibilidade à doenças cardiovasculares. Lester et al ³², após avaliação de 61 pacientes com AR em tratamento com DMARD, constataram que tais medicações, em especial o MTX, promovem uma redução da contagem de células sanguíneas devido a uma supressão medular. Tal redução correlaciona-se com um controle da atividade da doença. O tratamento para a AR deve ser periodicamente monitorado, por meio de exames hematológicos, imaginológicos ou clínicos, a fim de perceber um aumento da atividade da doença que implique uma mudança na terapia, seja pelo acréscimo de algum agente biológico em pacientes que fazem uso apenas de DMARD, seja pela mudança de um agente biológico para outro com um mecanismo de ação diferente.⁹ No caso, os participantes do grupo experimental apresentaram valores aumentados de plaquetas e neutrófilos, o que pode sugerir um difícil controle da doença, porém outros exames devem ser realizados para confirmar esta hipótese.

A causa mais prevalente para exodontia do estudo foi destruição coronária por cárie, sendo 50%, 66,7% e 83,3% nos grupos controle, A e B, respectivamente. Esses valores se assemelham aos dados de Chopra et al³², que avaliaram 48 pacientes com AR e encontraram cáries extensas em 52% da amostra. Embora muitos estudos recentes relacionem a AR à doença periodontal, pois se acredita que o produto das bactérias periodontais e consequente as citocinas influenciem no curso da AR ^{33,34}, a indicação de exodontia por doença periodontal avançada nesse estudo não foi predominante. De um modo geral, pessoas com AR apresentam maior dificuldade para realização da higiene oral, uma vez que as habilidades manuais ficam comprometidas por conta do envolvimento articular; logo tais pacientes são mais propensos às doenças periodontais e às cáries se comparados à população em geral. ^{32,35} Entretanto, o presente estudo não teve como objetivo avaliar a prevalência de cárie e doença periodontal nos pacientes com AR em relação aos pacientes normossistêmicos.

Neste estudo, foram analisados sinais de inflamação (dor, edema, temperatura, abertura de boca e eritema) e de infecção do sítio cirúrgico (alvéolo seco, inflamação aguda do alvéolo e infecção aguda do alvéolo). No que se refere à inflamação, apenas um caso foi registrado no grupo B. Tal caso pode ser atribuído à dificuldade cirúrgica, que propiciou uma injúria adicional, favorecendo a ocorrência da sintomatologia dolorosa e do eritema. Possivelmente, o baixo índice de infecção

tenha ocorrido, pois para realização das extrações não foi feito osteotomia ou odontosseção. Em um estudo conduzido por Contar e colaboradores em 2010³⁶, 1699 terceiros molares foram removidos, com um total de 59 complicações pós-cirúrgicas, embora os autores tenham prescrito amoxicilina 2g uma hora antes do procedimento e por 5 dias após o procedimento (500mg de 8 em 8 horas) aliado a um bochecho de clorexidina; atribuem-se esses registros à dificuldade da técnica para exodontia, devido à utilização de brocas. Adicionalmente, o uso de amoxicilina nos portadores de AR (nos grupos A e B) talvez tenha sido capaz de prevenir possíveis infecções.

Existe uma controvérsia na literatura com relação à necessidade de interrupção de DMARD e ou de anti-TNF- α antes de procedimentos cirúrgicos ortopédicos como medida de prevenção de infecções pós-cirúrgicas.³⁷⁻⁴¹ O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que apresenta inúmeras implicações tanto na patologia quanto na fisiologia em humanos, exercendo um importante papel no reparo de feridas e na defesa contra agentes bacterianos e virais, por exemplo; logo, uma terapia com agentes anti-TNF- α , embora promova uma significativa melhora no curso da AR, pode gerar um atraso cicatricial em feridas cirúrgicas, aumentando o risco de infecções^{39,40}. Entretanto, em alguns ensaios clínicos em pacientes com AR sob tratamento com anti-TNF- α apenas ou em associação com MTX, consideraram que esses indivíduos não apresentaram um risco maior de infecção ou déficit cicatricial se comparados aos do grupo controle (pacientes com AR que não utilizavam anti-TNF- α e MTX, respectivamente) e que mais estudos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, deverão ser realizados para que seja possível concluir se a suspensão da medicação traz realmente benefícios na redução da infecção ou se a piora da doença é um fator mais agravante.^{40,41}

No que se refere aos sinais de inflamação: edema, temperatura, eritema e abertura de boca, os três grupos não apresentaram diferenças estatísticas significantes. Os valores de abertura bucal dos integrantes dos grupos A e B foram ligeiramente menores do que os do grupo controle. Pacientes com AR tendem a apresentar uma abertura de boca reduzida, independente da realização de intervenção odontológica que cause edema.⁴² Cerca de 2 a 88% dos pacientes com AR podem apresentar uma disfunção temporomandibular, o que justificaria uma limitação na abertura da boca.^{43,44}

O edema foi quantificado por meio de medições faciais, e os valores encontrados foram similares entre os grupos A, B e controle. Sabe-se que os pacientes com AR do grupo A e B fazem uso de corticoides rotineiramente como parte do esquema terapêutico para a AR. Uma revisão sistemática avaliou o uso de corticoides em cirurgia oral e constatou que o emprego de corticoides em qualquer dosagem (a partir de 10 mg de prednisona) e em qualquer via de administração (oral, intramuscular ou intravascular) é capaz de reduzir eventos como edema (inflamação) e trismo.⁴⁵

A análise da VAS entre os três grupos não demonstrou uma diferença significativa entre os mesmos. No grupo B, os participantes apresentaram uma média do escore de dor na 1ª hora de 3,33, enquanto no grupo A a média foi de 1.75 e no controle de 1.67, o que explica a maior utilização da medicação analgésica de resgate no dia 1 pelos 3 grupos. A medicação prescrita foi paracetamol 750mg ou dipirona 500mg. Embora apresente uma ação anti-inflamatória pouco eficaz, ensaios clínicos demonstraram que o paracetamol (acetaminofeno) é capaz de minimizar a dor pós-exodontia tanto de pré-molares (indicação ortodôntica) quanto de terceiros molares, variando apenas a dosagem.^{46,47} Com relação à dipirona, em estudo que comparou três tipos de analgésicos (dipirona, paracetamol e clonixinato de lisina) para o alívio da dor após exodontia de terceiros molares inferiores, concluiu que a dipirona e o paracetamol foram igualmente eficazes no controle da dor e apresentavam ações semelhantes ao clonixinato de lisina.⁴⁸

Com relação à área da ferida cirúrgica e à contração da mesma, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos A e B em comparação ao grupo controle. O grupo A (profilaxia), apresentou uma maior contração da área da ferida cirúrgica nos quatro períodos das avaliações (24h, 72h, 7d e 14d), enquanto no grupo B (cobertura) esta foi tardia, apenas no décimo quarto dia. Há uma ausência de ensaios clínicos que avaliem a cicatrização e risco de infecção após exodontias em pacientes com AR sob terapia com inibidores de TNF- α associado ou não ao MTX. Estudos mais amplos de cicatrização da mucosa alveolar devem ser conduzidos nestes pacientes a fim de confirmar e investigar estes achados. No que se refere ao reparo cicatricial mais rápido do grupo A (em 24h) em relação ao grupo B, talvez a ação inicial da amoxicilina sob a microbiota oral possa permitir uma cicatrização mais favorável.⁴⁹

Na avaliação radiográfica, os 3 grupos foram equivalentes, sugerindo que tanto o esquema de antibiótico utilizado quanto a terapia para AR utilizada pelos integrantes do grupo A e B não interferiram na avaliação radiográfica da cicatrização óssea. Em um estudo experimental, 60 camundongos foram divididos em 3 grupos (sem AR, com AR, com AR tratados com infliximabe - anti TNF- α). Os pesquisadores induziram três pontos de fratura e fizeram o posterior reparo com um pino. Radiografias foram realizadas no pós-operatório e com 28 dias depois. Após análise verificou-se semelhança entre os grupos o que demonstra que a terapia com anti-TNF- α , no caso o infliximabe, não retardou o reparo ósseo.³⁷ Um estudo *in vitro* demonstrou que o MTX, de acordo com a sua concentração, pode interferir na proliferação de osteoblastos devido a uma interferência na atividade mitocondrial dessas células. Os autores sugerem que mais estudos *in vitro* e ensaios clínicos devam ser realizados para que se possa afirmar se o uso do MTX interfere realmente no reparo ósseo.³⁸

O tempo cirúrgico e a quantidade de tubetes anestésicos usados foram equivalentes entre os três grupos. Logo, a demora do procedimento como fator adicional de trauma, bem como uma anestesia prolongada, não foram consideradas como variáveis capazes de influenciar estes resultados.

Assim, quando submetidos a exodontias simples, ambos os pacientes tratados com anti-TNF- α associado ou não ao MTX e que receberam profilaxia ou cobertura com amoxicilina não apresentaram indícios de infecção, inflamação, dor ou cicatrização diferentes dos pacientes normossistêmicos. O uso da profilaxia antibiótica para estes pacientes pode ser uma opção racional antes de exodontias simples. Há necessidade da condução de novos estudos clínicos e de experimentação animal que avaliem a possibilidade de infecções após exodontia em portadores de AR tratados com anti-TNF- α associado ou não ao MTX que não utilizaram antibiótico pré ou pós-operatórios.

Referências

1. Guidelli GM, Barskova T, Brizi MG, Lepri G, Parma A, Talarico R, Cantarini L, Frediani B: One year in review: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 33:102, 2015.
2. Rossi D, Modena V, Sciascia S, Roccatello D: Rheumatoid arthritis: Biological therapy other than anti-TNF. *Int Immunopharmacol* 25:1, 2015.
3. Koenders MI, Van Den Berg WB: Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Trends Pharmacol Sci* 36:189, 2015.
4. Katada H, Yukawa N, Urushihara H, Tanaka S, Mimori T, Kawakami K: Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan. *Clin Rheumatol* 34:949, 2014.
5. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A: Análise sistemática da influência do antifator de necrose tumoral [anti-TNF] sobre as taxas de infecção em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras de Reumatol* 53: 501, 2013.
6. Van Dougen H, Van Aken J, Lard L R, Visser K, Roday HK, Hulsmans HMJ, Speyer I, et al: Efficacy of Methotrexate Treatment in Patients With Probable Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 56:1424, 2007.
7. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Arden NK, Batley M, Birrell F, Cocks K, et al: Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase III trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16:77,2015.
8. Braun J, Rau R: An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 21:216, 2009.

9. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP: Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Mang Care Spec Pharm* 21:409, 2015.
10. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al: Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015.
11. Furst DE: The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 39:327, 2010.
12. Nanau RM, Neuman MG: Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies in Arthritis Patients 17:324,2014.
13. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, Hinueber U, Stoyanova-Scholz M et al: Infections in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Agents. *Arthritis Rheum* 52:3403, 2005.
14. Perdigão JPV, Almeida PC, Rocha TDS, Mota MRL, Studart ECS, Alves APNN, Sousa FB: Postoperative Bleeding After Dental Extraction in Liver Pretransplant Patients. *J Oral Maxillofac Surg* 70:177, 2012.
15. LITTLE JW, FALACE DA, MILLER CS, RHODUS N L. Manejo Odontológico do Paciente Clinicamente Comprometido. 7th. Ed. Rio de Janeiro, RJ, Elsevier, 2008, pp 15.
16. Poeschl, PW , Eckel D, Poeschl E: Postoperative Prophylactic Antibiotic Treatment in Third Molar Surgery—A Necessity? *J Oral Maxillofac Surg* 62:3, 2004.

17. Lopes DR, Peres MPSM, Levin AS: Randomized Study of Surgical Prophylaxis in immunocompromised Hosts. *J Dent Res* 90:225, 2011.
18. Bezerra TP, Soares ECS, Scaparo HC, Pita-Neto IC, Batista SHB, Fonteles CSR: 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* 69:333, 2011
19. Adeyemo W L, Ogunlewe, MO, Ladeinde AL, Bamgbose BO: Are Sterile Gloves Necessary in Nonsurgical Dental Extractions? *J Oral Maxillofac Surg.* 63:936, 2005.
20. Pouchain EC, Costa FWG, Bezerra TP, Soares ECS: Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 44: 876, 2015.
21. Cavalcante GM, Paula RJS, Souza LP, Sousa FB, Mota MRL, Alves APNN: Experimental model of traumatic ulcer in the cheek mucosa of rats. *Acta Cir Bras* 26:227, 2011.
22. Silva PGB, Ferreira-Júnior AEC, Teófilo CR, Barbosa MC, Lima-Júnior RCP, Sousa FB, Mota MRL, Ribeiro RA, Alves APNN: Effect of different doses of zoledronic acid in establishing of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Arch Oral Biol* 60:1237, 2015.
23. Moura MC, Zakszewski PTS, Silva MBG, Skare TL: Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol* 52:686, 2012.

24. Penserga EG, Natividad TAL, Salido ES: Clinical profile of 266 Filipino patients with rheumatoid arthritis included in the rheumatoid arthritis database and registry (RADAR) of the Philippine General Hospital. *Int J Rheum Dis* 18:433, 2015.
25. Kavanaugh A, Wells AF: Benefits and risks of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 53:1742 , 2014.
26. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al: The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis:a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 74:480, 2015.
27. Hoppe B, Dönner T: Coagulation and the fibrin network in rheumatic disease: a role beyond haemostasis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 8:738, 2012.
28. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GFM, Jonathan S. Coblyn JS, Weinblatt ME et al: Platelets Amplify Inflammation in Arthritis via Collagen-Dependent Microparticle Production. *Science* 327:583, 2010.
29. Uslu AU, Küçük A, Sahin A, Ugan Y, Yilmaz R, Güngör T, et al: Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis.*, 2015.

30. Rong M, Wang C, Wu Z, Zeng W, Zheng Z, Han Q, et al: Platelets induce a proinflammatory phenotype in monocytes via the CD147 pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 16:478, 2014.
31. Gasparyan AY, Antonios Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Douglas KMJ, Kitis GD: Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatol Int* 31:153, 2011.
32. Lester SE, Proudman SM, Lee ATY, Hall CA, McWilliams L, James MJ, et al: Treatment-induced stable, moderate reduction in blood cell counts correlate to disease control in early rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 39: 296,2009.
33. Chopra M, Jadhav S, Venugopalan A, Hegde V, Chopra, A: Salivary immunoglobulin A in rheumatoid arthritis (RA) with focus on dental caries: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 31:247, 2012.
34. Cornell P: Don't Forget to Clean your Teeth: Does Informing Patients About the Link Between Dental Hygiene and Rheumatoid Arthritis Encourage Better Dental Care? *Musculoskelet. Care* 11:121,2013.
35. Blaizot A, Monsarrat P, Constantin A, Vergnes J, Grado GF, Nabet C, et al: Oral health-related quality of life among outpatients with rheumatoid arthritis. *Int Dent J* 63:145, 2013.
36. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM: Oral Manifestations of Systemic Autoimmune and Inflammatory Diseases: Diagnosis and Clinical Management. *Evid Base Dent Pract* S1:265, 2012.

37. Contar CMM, Oliveira P, Kanegusuku K, Berticelli RS, Azevedo-Alanis LR , Machado MAN: Complications in third molar removal: A retrospective study of 588 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 15:74, 2010.
38. Timmen M, Hidding H, Wieskötter B, Baum W, Pap T, Raschke MJ: Influence of antiTNF-alpha antibody treatment on fracture healing under chronic inflammation. *BMC Musculoskelet Disord* 15:184, 2014.
39. Annussek T, Kleinheinz J, Thomas S, Joos U, Wermker K: Short time administration of antirheumatic drugs - Methotrexate as a strong inhibitor of osteoblast's proliferation in vitro. *Head Face Med* 8:26, 2012.
40. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A: Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A systematic review of the evidence. *Rheumatol Int* 32:5, 2012.
41. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, et al: Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 29:495, 2010.
42. Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T: Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol* 16:14, 2006.
43. Sidebottom AJ: How do I manage restricted mouth opening secondary to problems with the temporomandibular joint? *Br J Oral Maxillofac Surg* 51:469, 2013.

44. Witulski S, Vogl TJ, Rehart S, Ottl P: Evaluation of the TMJ by means of Clinical TMD Examination and MRI Diagnostics in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int* 2014:1,2014.
45. Aliko A, Ciancaglini R, Alushi A, Tafaj A, Ruci D: Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lúpus erythematosus and systemic sclerosis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 40:704, 2011.
46. Herrera-Briones FJ, Sánchez EP, Botella CR, Capilla MV: Update on the use of corticosteroids in third molar surgery: systematic review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 116:e342, 2013.
47. Deshpande A, Bhargava D, Gupta M: Analgesic efficacy of acetaminophen for controlling postextraction dental pain. *Ann Maxillofac Surg* 4:176, 2014.
48. Qi D S, May LG, Zimmerman B, Peng P, Atillasoy E, Brown JD, et al: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Acetaminophen 1000 mg Versus Acetaminophen 650 mg for the Treatment of Postsurgical Dental Pain. *Clin Ther* 34:2247, 2012.
49. Noronha VRAS , Gurgel GS , Alves LCF, Noman-Ferreira LC, Mendonça LL, Aguiar EG, et al: Analgesic efficacy of Lysine Clonixinate, paracetamol and dipyron in lower third molar extraction. A randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14:e411, 2009.
50. Wexell CL, Ryberg H, Andersson WS, Blomqvist S, Colin P, Van Bocxlaer J, et al: Antimicrobial Effect of a Single Dose of Amoxicillin on the Oral Microbiota. *Clin Implant Dent Relat.*, 2015. DOI: 10.1111/cid.12357

Tabelas

Tabela 1: Perfil dos exames hematológicos pré-cirúrgicos dos pacientes com artrite reumatoide dos grupos A (profilaxia) e B (cobertura) e grupo controle (pacientes normossistêmicos)

	Grupos						p-Valor
	Controle		A		B		
	Média	EPM	Média	EPM	Média	EPM	
Hemácias em milhões/mm ³	4,49	0,07	4,39	0,14	4,28	0,10	0,510
Hemoglobina g/dL	13,05	0,30	12,54	0,49	12,90	0,78	0,706
Hematócrito %	39,08	0,72	38,17	1,37	37,42	1,30	0,646
VCM fL	87,08	0,94	87,00	1,89	87,47	2,46	0,984
HCM pg	29,08	0,46	28,58	0,70	28,35	1,11	0,762
CHCM g/dL	33,37	0,30	32,80	0,25	32,37	0,44	0,120
RDW %	13,35	0,22	15,06	0,69	15,58	1,14	0,052
Leucócitos mm ³	6430	459	7639	825	8467	1405	0,259
Neutrófilos mm ³	3585	332	4526	827	6115	1699	0,183
Linfócitos mm ³	2140	220	2792	225	2529	417	0,170
Monócitos mm ³	401	34	509	81	567	145	0,362
Plaquetometria mm ³	247667	15120	318525*	17226	307833*	14682	*0,008
TP seg	13,06	0,20	12,93	0,29	12,82	0,15	0,816
TTPa seg	32,48	0,76	31,49	0,70	31,75	0,80	0,604
TS min	1,46	0,13	1,58	0,10	1,58	0,15	0,773
Glicemia mg/dL	96,67	5,71	88,17	2,96	89,33	6,67	0,399

*p<0,05 (versus controle), teste ANOVA-one-way/Bonferroni. Dados expressos em forma de média ± erro-padrão da média. VCM= Volume corpuscular médio; HCM=Hemoglobina corpuscular média; CHCM= Concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW= índice de anisocitose; TP= Tempo de protrombina; TTPa= Tempo de protrombina parcial ativada; TS= Tempo de sangramento

;

Tabela 2: Indicação das exodontias e localização dentária dos pacientes com artrite reumatoide dos grupos A (profilaxia) e B (cobertura) e grupo controle (pacientes normossistêmicos)

	Grupos			p-Valor
	Controle	A	B	
Motivo exodontia				
Pulpite com extensa destruição coronária	4 33,3%	1 8,3%	1 16,7%	0,386
Doença periodontal avançada	2 16,7%	3 25%	0 0%	
Destruição coronária por cárie	6 50%	8 66,7%	5 83,3%	
Indicação ortodôntica	0 0%	0 0%	0 0%	
Indicação Protética	0 0%	0 0%	0 0%	
Topografia				
Região Anterior	3 25%	2 16%	1 16%	0,855
Região Posterior	9 75,3%	10 83,3%	5 83,3%	
Arcada				
Maxila	6 50%	5 41,7%	2 33,3%	0,789
Mandíbula	6 50%	7 58,3%	4 66,7%	

*p<0,05, teste qui-quadrado. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Tabela 3: Avaliação de presença de sutura, cuidados pós-operatórios, infecção, sintomatologia dolorosa e eritema dos pacientes com artrite reumatoide dos grupos A (profilaxia) e B (cobertura) e grupo controle (pacientes normossistêmicos) nos intervalos de 24h, 72h, 7d, 14d e 30 dias

	Grupos			p-Valor
	Controle	A	B	
Presença de sutura				
24 horas	12 100%	12 100%	6 100%	1,000
72 horas	12 100%	11 91,7%	6 100%	0,460
7 dias	8 66,7%	10 83,3%	6 100%	0,274
Cuidados pós-operatórios seguidos				
24 horas	12 100%	12 100%	6 100%	1,000
72 horas	11 91,7%	12 100%	6 100%	0,460
7 dias	12 100%	12 100%	6 100%	1,000
Infecção				
24 horas	0 0%	0 0%	0 0%	1,000
72 horas	0 0%	0 0%	0 0%	1,000
7 dias	0 0%	0 0%	0 0%	1,000
14 dias	0 0%	0 0%	0 0%	1,000
30 dias	0 0%	0 0%	0 0%	1,000
Sintomatologia dolorosa				
24 horas	3 25%	2 16,7%	3 50%	0,316
72 horas	5 41,7%	3 25%	3 50%	0,524
7 dias	3 25%	1 8,3%	2 40%	0,303
14 dias	0 0%	0 0%	1 16,7%	0,126
Eritema				
24 horas	3 25%	3 25%	1 16,7%	0,911
72 horas	4 33,3%	1 8,3%	0 0%	0,122
7 dias	1 8,3%	0 0%	1 20%	0,322
14 dias	1 8,3%	0 0%	0 0%	0,460

*p<0,05, teste qui-quadrado. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual

Tabela 4: Avaliação limite de abertura bucal, temperatura corporal, área da ferida cirúrgica e edema dos pacientes com artrite reumatoide dos grupos A (profilaxia) e B (cobertura) e grupo controle (pacientes normossistêmicos) nos intervalos de 24h, 72h, 7d e 14 dias

	Grupos						p-Valor
	Controle		A		B		
	Média	EPM	Média	EPM	Média	EPM	
Abertura bucal (cm)							
Medida inicial	4,48	0,17	4,14	0,17	4,18	0,23	0,214
24 horas	4,17	0,16	3,88	0,18	3,57	0,20	
72 horas	4,31	0,16	4,09	0,15	3,62	0,19	
7 dias	4,36	0,16	4,11	0,16	3,67	0,22	
14 dias	4,41	0,14	4,15	0,14	4,05	0,30	
Temperatura corporal (°C)							
Medida inicial	36,50	0,13	36,26	0,14	36,40	0,24	0,072
24 horas	36,43	0,12	36,33	0,17	36,33	0,19	
72 horas	36,25	0,14	36,50	0,11	36,23	0,22	
7 dias	36,23	0,15	36,44	0,16	36,35	0,26	
Área da ferida cirúrgica (mm²)							
24 horas	0,14	0,02	0,08*	0,01	0,08*	0,02	0,005
72 horas	0,14	0,02	0,06*	0,01	0,06**	0,02	
7 dias	0,12	0,02	0,05*	0,01	0,05*	0,01	
14 dias	0,11	0,03	0,03*	0,01	0,03**	0,01	
Contração da área da ferida cirúrgica (%)							
72 horas	85,92	2,35	94,1*	0,99	92,50	1,89	0,005
7 dias	88,33	2,27	94,7**	1,02	94,83	1,28	
14 dias	89,17	2,71	97,3*	0,73	97,2*	1,01	
Varição de Edema médio (Δ)							
Medida inicial	0	0	0	0,00	0	0	0,587
24 horas	-0,07	0,05	0,04	0,04	0,13	0,09	
72 horas	-0,06	0,06	0,04	0,04	0,05	0,08	
7 dias	-0,17	0,08	-0,06	0,06	-0,02	0,08	

*p<0,05, **p<0,01 (versus controle), teste Repeated-Measures-ANOVA-two-way/Bonferroni. Dados expressos em forma de média ± erro-padrão da média.

Tabela 5: Análise VAS (Visual Analogue Scale) dos pacientes com artrite reumatoide dos grupos A (profilaxia) e B (cobertura) e grupo controle (pacientes normossistêmicos)

	Grupos						p-Valor
	Controle		A		B		
	Média	EPM	Média	EPM	Média	EPM	
VAS							
1ª hora	1,67	0,73	1,75	0,60	3,33	1,09	0,127
2ª hora	2,58	0,62	1,50	0,61	1,67	1,05	
4ª hora	1,67	0,70	1,00	0,49	1,50	0,96	
6ª hora	0,58	0,36	0,67	0,47	3,00	0,97	
8ª hora	0,83	0,51	0,50	0,42	2,17	0,98	
10ª hora	0,42	0,34	0,75	0,51	1,50	0,96	
12ª hora	0,50	0,34	0,83	0,56	2,83	0,91	
Dia 1	1,00	0,51	0,75	0,51	0,83	0,83	
Dia 2	0,50	0,26	0,42	0,42	1,17	0,75	
Dia 3	0,33	0,19	0,42	0,42	1,17	0,75	
Dia 5	0,83	0,42	0,42	0,42	1,00	0,68	
Dia 7	0,08	0,08	0,33	0,33	1,00	0,68	

*p<0,05, teste Repetead-Meansures-ANOVA-two-way/Bonferroni. Dados expressos em forma de média ± erro-padrão da média.

Tabela 6: Análise da utilização da medicação analgésica dos pacientes com artrite reumatoide dos grupos A (profilaxia) e B (cobertura) e grupo controle (pacientes normossistêmicos)

	Grupos			p-Valor
	Controle	A	B	
Uso de medicação analgésica				
Dia 1	5 41,7%	3 25%	2 33,3%	0,687
Dia 2	2 16,7%	1 8,3%	0 0%	0,523
Dia 3	2 16,7%	1 8,3%	0 0%	0,523
Dia 5	3 25%	1 8,3%	0 0%	0,273
Dia 7	0 0%	0 0%	0 0%	1,000
Tipo de medicação				
Dipirona	6 50%	6 66,7%	2 50%	0,723
Paracetamol	6 50%	3 33,3%	2 50%	
Total de medicação de resgate	1,9 ± 0,4	1,7 ± 1,0	1,4 ± 1,0	0,826

*p<0,05, teste qui-quadrado ou ANOVA/Bonferroni. Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual ou média ± erro-padrão da média.

Tabela 7: Análise radiográfica dos pacientes com artrite reumatoide dos grupos A (profilaxia) e B (cobertura) e grupo controle (pacientes normossistêmicos)

	Grupos						p-Valor
	Controle		A		B		
	Média	EPM	Média	EPM	Média	EPM	
Redução da área radiolúcida alveolar (Δ)							
24 horas	-1491,6	331,9	-1160,9	221,5	-1186,9	339,0	0,337
30 dias	-2896,5	502,5	-2126,9	318,3	-2528,9	417,3	
Percentual de contração da área radiolúcida alveolar (%)							
24 horas	20,6	4,3	27,4	5,1	24,4	6,1	0,603
30 dias	43,4	4,8	47,5	5,4	50	4,8	

*p<0,05 versus controle, Repeated Measures two-way ANOVA/Bonferroni

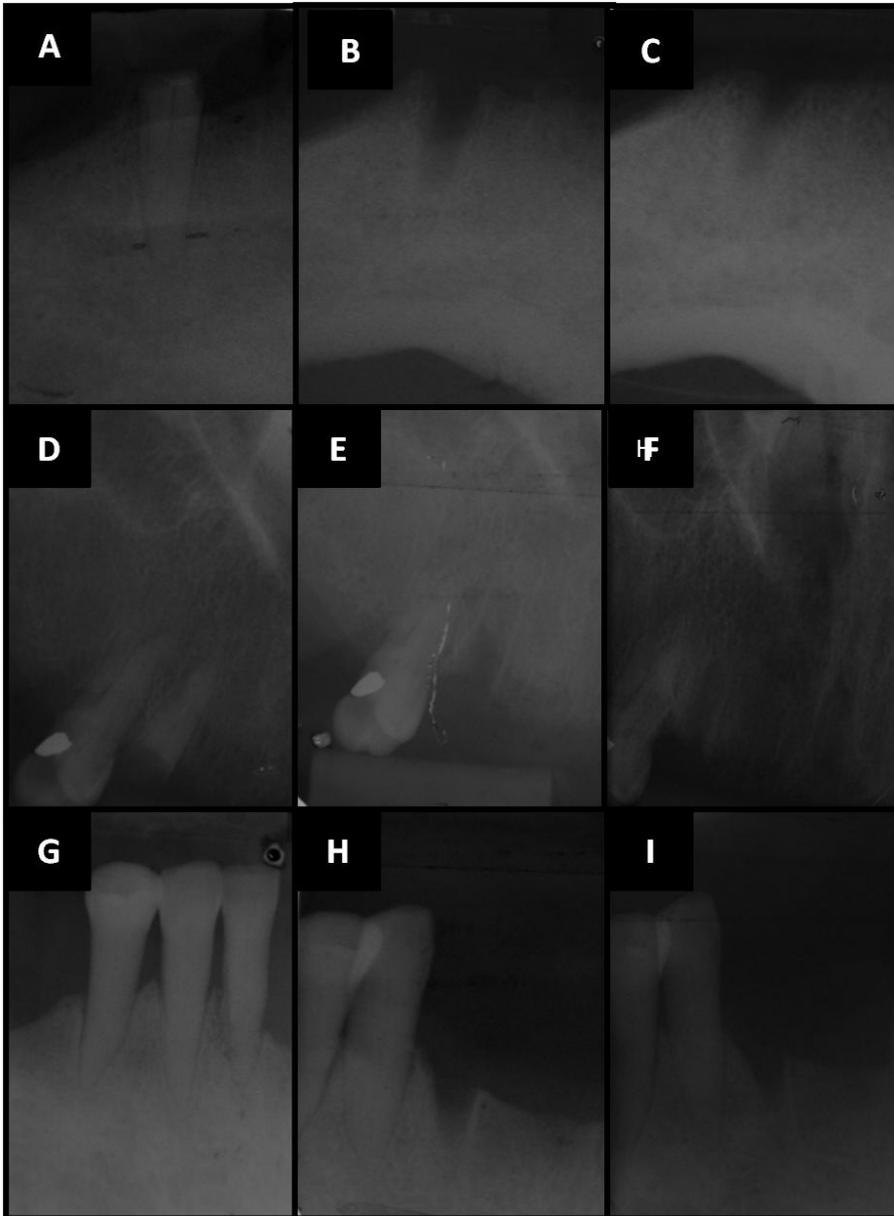


Figura 1- Radiografias periapicais em pacientes normossitêmicos (grupos controle) e em portadores de artrite reumatoide tratados com inibidores de fator de necrose tumoral alfa e/ou metotrexato, submetidos à profilaxia (grupo A) ou cobertura (grupo B) com amoxicilina. O grupo controle não utilizou nenhum antibiótico e realizou tomadas radiográficas pré-operatória (painel A), após 24 horas (painel B) e 30 dias (painel C) da exodontia simples. O grupo A recebeu profilaxia com 2g de amoxicilina antes do procedimento e realizou tomadas radiográficas pré-operatória (painel D), após 24 horas (painel E) e 30 dias (painel F) da exodontia simples. O grupo B recebeu cobertura com 500mg de amoxicilina, a cada 8 horas, durante 5 dias, e realizou tomadas radiográficas pré-operatória (painel G), após 24 horas (painel H) e 30 dias (painel I) da exodontia simples. As análises das imagens evidenciaram similar redução gradual da área radiolúcida alveolar, em ambos os grupos, no trigésimo dia, indicando cicatrização óssea satisfatória.

4 – CONCLUSÃO GERAL

A partir das análises dos resultados do estudo, pode-se inferir que:

No que se refere aos sinais de infecção, inflamação, cicatrização óssea e dor pós-operatória após exodontias simples em pacientes com AR tratados com anti-TNF- α e/ou MTX, não houve diferença entre os grupos A, B e controle. A comparação dos níveis de cicatrização tecidual após exodontias simples em pacientes com AR que fazem uso de anti-TNF- α e/ou MTX nos grupos A e B não diferiram entre si; entretanto, ambos foram superiores ao grupo controle. Dessa forma, os dois esquemas terapêuticos foram equivalentes e resultaram em parâmetros muito semelhantes aos do grupo controle formado por pacientes normossistêmicos.

Como considerações finais:

Assim, para pacientes com AR a serem submetidos a procedimentos de exodontias simples, a profilaxia antibiótica pode ser indicada, visando ao uso racional de antibióticos. No entanto, visto a ausência de estudos que abordem esses pacientes e a referida terapia, conclui-se por uma necessidade maior de produção científica na presente área odontológica.

REFERÊNCIAS

AALTONEN, K.J.; JOENSUU, J.T.; VIRKKI, L.; SOKKA, T.; ARONEM, P.; RELAS, H. et al. Rates of Serious Infections and Malignancies Among Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Either Tumor Necrosis Factor Inhibitor or Rituximab Therapy. **The Journal of rheumatology**. v.42, n.3, p.372-379, 2015.

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. Brasília Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatóide;. Ano VI, n. 19, Set. 2012.

CURTIS, J.R.; CHASTEK, B.; BECKER, L.; QUACH, C.; HARRISON, D.J.; YUN, H. et al. Cost and Effectiveness of Biologics for Rheumatoid Arthritis in a Commercially Insured Population. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**. ,v.21, n.4, p.318-328, 2015.

DOUBRAWA, E.; RICCA, R.A.M.; MALUCELLI, T.O.; DAL PIZZOL, V. I.; BARROS, D.H.; PAIVA, E.S. Uso de infliximabe em paciente com artrite reumatoide e hepatite B crônica. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v.52, n.4, p:651-655, 2012.

EATON, W. W.; PEDERSEN, M.G.; ATLA DOTIIR, H. O.; GREGORY, P. E.; ROSE, N.R.; MORTENSEN, P. B. The prevalence of 30 ICD-10 autoimmune diseases in Denmark. **Immunologic research**. v. 47, n.1-3, p.228–231, 2010.

FALEIRO, L.R.; ARAÚJO, L.H.R.; VARAVALHO, M.A. A Terapia Anti-TNF- α na Artrite Reumatóide. **Seminário: Ciências Biológicas e da Saúde**. v. 32, n. 1, p. 77-94, 2011.

GUTIÉRREZ, J. L.; BAGÁN, J. V.; BASCONES, A.; LLAMAS, R.; LLENA, J.; MORALES, A. et al. Consensus document on the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirurgia Bucal**. v.11, n.2, p.188-205, 2006.

GUGGENHEIMER, J.; MAYHER, D.; EGHTEHAD, B. A survey of dental care protocols among US organ transplant centers. **Clinical Transplantation**. v. 19, n.1, p.15-18, 2005.

GOH, L.; JEWELL, T.; LAVERSUCH, C.; SAMANTA, A. Análise sistemática da influência do antifator de necrose tumoral [anti-TNF] sobre as taxas de infecção em pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 53, n.6, p.501-515, 2013

HICKS, J.L. Oral care of the patient with liver failure, pretransplant - a retrospective study. **Special Care in Dentistry**. v. 35, n.1, p. 8-14, 2015.

HWANG, Y. G.; MORELAND, L.G. Induction Therapy with Combination TNF Inhibitor and Methotrexate in Early Rheumatoid Arthritis. **Current Rheumatology Reports**. v. 16, n.5, p.417-425, 2014.

LOUZADA-JUNIOR, P.; SOUZA, B.D.B.; TOLEDO, R.A.; CICONELLI, R.M. Análise Descritiva das Características Demográficas e Clínicas de Pacientes com Artrite Reumatóide no Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 47, n.2, p. 84-90, 2007.

LOPES, D.R.; PERES, M.P.S.M.; LEVIN, A.S. Randomized Study of Surgical Prophylaxis in immunocompromised Hosts. **Journal of Dental Research**. v.90, n.2, p.225-229, 2011

LOZA, E.; LAJAS, C.; ANDREU, J.L.; Balsa, A.; GONZALEZ-ALVARO, I.; ILLERA O. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. **Rheumatology International**. v.35, n. 3, p.445–458, 2015.

KATADA, H.; YUKAWA, N.; URUSHIHARA, H.; TANAKA, S.; MIMORI, T.; KAWAKAMI, K. Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan. **Clinical Rheumatology**. v.33, n.1, p.1-8, 2014.

NAPEÑAS, J. J.; KUJAN, O.; PATH, D.O.; ARDUINO, P.G.; SUKUMAR, S.; GALVIN., S. et al. World Workshop on Oral Medicine VI: Controversies regarding dental management of medically complex patients: assessment of current recommendations. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**. v. 120, n.2, p. 207-226, 2015.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH – NIH- Progress in autoimmune diseases research. Estados Unidos, 2005.

REN, Y.F.; MALMSTRON, T.S. Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis in Third Molar Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. v.65, n.10, p.1909-1921, 2007.

SEGAL, B.S.; RHODUS, N.L.; PATEL, K. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**. v.106, n.6, p.6778-787, 2008.

SHOENFELD, Y.; SELMI, C.; ZIMLICHMAN, E.; GERSHWIN, M.E. The autoimmunologist: geoepidemiology, a new center of gravity, and prime time for autoimmunity. **Journal of Autoimmunity**. v. 31, n.4, p. 325–330, 2008.

SKARE, Thelma Larocca. Reumatologia Princípios e prática. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007

SAKAI, R.; KOMANO, Y.; TANAKA, M.; NANKI, T.; KOIKE, R.; NAGASAWA, H. et al. Time-Dependent Increased Risk for Serious Infection From Continuous Use of

Tumor Necrosis Factor Antagonists Over Three Years in Patients With Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care & Research**. v. 64, n. 8, p. 1125–1134, 2012.

TOZZOLI, R.; SORRENTINO, M.C.; BIZZARO, N. Detecting multiple autoantibodies to diagnose autoimmune co-morbidity (multiple autoimmune syndromes and overlap syndromes): a challenge for the autoimmunologist. **Immunologic Research**. v. 56, n. 2-3, p. 425-431, 2013.

TOMÁS, I.; ALVAREZ, P.; LIMERES, J.; POTELE, C.; MEDINA, J.; DIZ, P. Prevalence, duration and aetiology of bacteraemia following dental extractions. **Oral diseases**. v.13, n.1, p.56-62, 2007.

TERMINE, N.; PANZARELLA, V.; CIAVARELLA, D.; LORENZO, M.; D'ANGELO, M.; SARDELLA, A.; COMPILATO, A.; CAMPISI, G. Antibiotic prophylaxis in dentistry and oral surgery: use and misuse. **International Dental Journal**. v.59, n. 5, p. 263-270, 2009.

VAN DOUGEN, H.; VAN AKEN, J.; LARD, L. R.; VISSER, K, RONDAY, H.K.; HULSMANS, H.M.J, SPEYER, I et al. Efficacy of Methotrexate Treatment in Patients With Probable Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatology**. v.56, n.5, p.1424-1432, 2007.

WANNAMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? **Ministério da saúde**. v.1, n.4, p.1-6, 2004.

WILSON, W.; TAUBERT, K.A.; GEWITZ, M.; LOCKHART, P.B.; BADDOUR, L.M.; LEVISON, M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. **The Journal of the American Dental Association**. v. 139, n.1, p.3s-24s, 2008.

ANEXOS

ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPEAQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da eficácia de dois esquemas preventivos com amoxicilina para exodontias em pacientes portadores de artrite reumatoide tratados com inibidores de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α) e metotrexato

Pesquisador: Ana Laryssa Ferreira Gomes Porto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32265014.4.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Odontológica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 727.350

Data da Relatoria: 26/06/2014

Apresentação do Projeto:

A Artrite Reumatóide é uma condição autoimune de etiologia desconhecida caracterizada por uma inflamação simétrica das articulações. A

abordagem terapêutica atual indica que a intervenção precoce é a melhor alternativa para minimizar os efeitos irreversíveis da doença. As

medicações mais utilizadas são agentes modificadores da doença como o Metotrexato e os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-).

Apesar dos benefícios, estes fármacos predisõem os pacientes à infecções. O presente estudo consiste em um ensaio clínico randomizado que

avaliará a eficácia de esquemas profiláticos com antibióticos antes de procedimentos odontológicos cruentos em usuários de inibidores de TNF- e

metotrexato. Tais pacientes serão avaliados e em seguida exames hematológicos e radiográficos serão solicitados. Após análise dos exames, os

pacientes serão divididos em dois grupos (A e B) cada um com 24 participantes. No grupo (A) os pacientes receberão profilaxia antibiótica (2g de

Amoxicilina) uma hora antes da exodontia simples, enquanto no grupo (B) os pacientes receberão cobertura antibiótica (Amoxicilina 500 mg de 8 em

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 727.350

8 horas por 5 dias). Além desses grupos, haverá um grupo controle com indivíduos normossistêmicos que se submeterão também à exodontias, porém sem antibiótico. Após o procedimento, avaliações periódicas serão feitas com a finalidade de identificar sinais e sintomas de infecção, inflamação, dor e cicatrização. Através deste estudo, será possível avaliar qual protocolo preventivo com amoxicilina é o mais adequado para esses pacientes, tornando a prática odontológica nessas situações mais racional e segura.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a eficácia de diferentes esquemas preventivos de antibióticos antes de exodontias em pacientes que fazem uso de inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-) e metotrexato.

Objetivo Secundário:

Analisar sinais de infecção e inflamação após exodontias simples em pacientes que fazem uso de inibidores de TNF- e metotrexato, no grupo com profilaxia antibiótica, no grupo sob cobertura antibiótica de 5 dias e grupo controle. • Avaliar o nível de dor pós-operatória nesses pacientes no grupo com profilaxia antibiótica, no grupo sob cobertura antibiótica de 5 dias e grupo controle através de uma escala visual analógica de dor (VAS). •

Avaliar os níveis de cicatrização após exodontias simples em pacientes que fazem uso de inibidores de TNF - e metotrexato, no grupo com profilaxia antibiótica, no grupo sob cobertura antibiótica de 5 dias e grupo controle.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de exodontias simples, tais procedimentos apresentam poucos riscos. Vale salientar que todos os pacientes que se submeterão a esses procedimentos terão seus exames hematológicos e radiológicos criteriosamente avaliados, o que minimiza ainda mais possíveis infecções.

minimizar infecções posteriores (LOPES D.R, 2009; TOMÁS et al, 2007). Em 2007, a American Heart Association (AHA) estabeleceu um protocolo preventivo e terapêutico para pacientes com endocardite infecciosa, em seguida, diversos centros adotaram este mesmo protocolo para outros grupos de pacientes, inclusive imunossuprimidos. Tal medida consiste em uma dose única de

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 **Fax:** (85)3223-2903 **E-mail:** comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 727.350

amoxicilina, 2 g uma hora antes do procedimento, por via oral. Como outras alternativas, para pacientes alérgicos à penicilina, deve-se administrar clindamicina 600mg ou azitromicina 500 mg ou cefalexina 2 g, uma hora antes do procedimento, via oral (WALTER et al, 2008). Alguns autores preconizam que para pacientes com algum risco de infecção pós-operatória, os antibióticos podem ser prescritos de 2 a 5 dias depois da intervenção (REN Y.F., MALMSTRON T.S., 2007). Alguns profissionais preconizam a realização de um bochecho com gluconato de clorexidina a 0,12% antes dos procedimentos cruentos. Tal prática baseia-se nas propriedades bactericidas da clorexidina que altera a permeabilidade da membrana das bactérias, ocasionando a precipitação das proteínas e ácidos nucleicos. Tal substância além de eficaz não apresenta riscos adversos significativos que comprometam a sua utilização, conferindo uma maior segurança para o profissional durante o procedimento (SERRA., et al 2009; TOMÁS., et al 2007). Antes da realização de qualquer procedimento cirúrgico, exames hematológicos devem ser solicitados. O leucograma pode auxiliar na identificação de alguma infecção pré-existente, enquanto o TP (Tempo de protrombina), TTP (Tempo de tromboplastina parcial), TS (Tempo de sangramento) e a plaquetometria permitem identificar distúrbios de sangramento (GRAZIANI et al., 2010; LITTLE et al., 2008). No entanto, a utilização indiscriminada e irracional de antimicrobianos pode elevar o risco de reações alérgicas, de efeitos adversos e do desenvolvimento de resistência bacteriana, tornando-os mais vulneráveis às infecções oportunistas (TERMINE et al., 2009). Atualmente a resistência bacteriana é considerada um problema de saúde pública mundial, pois milhões são gastos anualmente com os custos das internações e da administração de drogas alternativas mais onerosas (WANNAMACHER, 2004). A carência de dados sobre a incidência de infecções odontológicas e métodos de prevenção para pacientes que fazem uso de inibidores de TNF- associado ao metotrexato sugere a necessidade de avaliação da eficácia de diferentes esquemas preventivos com amoxicilina antes da execução de exodontias.

Tamanho da Amostra no Brasil: 72

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-270
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 **Fax:** (85)3223-2903 **E-mail:** comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPEQ



Continuação do Parecer: 727.350

Benefícios:

Todos os pacientes serão examinados e uma ficha odontológica será devidamente preenchida. Além das exodontias, inerentes do objeto da pesquisa, as demais necessidades odontológicas que os pacientes apresentarem serão supridas. Logo, todos os pacientes receberão atendimento odontológico durante todo o curso da pesquisa. O desfecho da pesquisa também trará inúmeros benefícios aos pacientes, em especial aos indivíduos portadores de artrite reumatóide que fazem uso de anti-TNF alfa e metotrexato, uma vez que o objetivo do estudo é identificar qual o esquema preventivo com amoxicilina é o mais adequado para esses pacientes

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para área de odontologia/Estomatologia. Há coerência entre objetivos e metodologia. Descrição clara e detalhada do procedimento de coleta de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou todos os documentos solicitados devidamente assinados: Folha de rosto, Projeto com anexos, TCLE, Orçamento, Currículo Lattes, Carta ao COMEP, Cronograma, Autorização dos locais, Declaração de concordância.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Ok

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPEAQ



Continuação do Parecer: 727.350

Benefícios:

Todos os pacientes serão examinados e uma ficha odontológica será devidamente preenchida. Além das exodontias, inerentes do objeto da pesquisa, as demais necessidades odontológicas que os pacientes apresentarem serão supridas. Logo, todos os pacientes receberão atendimento odontológico durante todo o curso da pesquisa. O desfecho da pesquisa também trará inúmeros benefícios aos pacientes, em especial aos indivíduos portadores de artrite reumatóide que fazem uso de anti-TNF alfa e metotrexato, uma vez que o objetivo do estudo é identificar qual o esquema preventivo com amoxicilina é o mais adequado para esses pacientes

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para área de odontologia/Estomatologia. Há coerência entre objetivos e metodologia. Descrição clara e detalhada do procedimento de coleta de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou todos os documentos solicitados devidamente assinados: Folha de rosto, Projeto com anexos, TCLE, Orçamento, Currículo Lattes, Carta ao COMEP, Cronograma, Autorização dos locais, Declaração de concordância.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Ok

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 727.350

FORTALEZA, 24 de Julho de 2014

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da eficácia de dois esquemas preventivos com amoxicilina para exodontias em pacientes portadores de artrite reumatoide tratados com inibidores de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α) e metotrexato

Pesquisador: Ana Laryssa Ferreira Gomes Porto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32265014.4.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Odontológica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 953.396

Data da Relatoria: 11/02/2015

Apresentação do Projeto:

Inclusão do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) como instituição coparticipante.

Objetivo da Pesquisa:

Inclusão do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) como instituição coparticipante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inclusão do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) como instituição coparticipante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Inclusão do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) como instituição coparticipante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Inclusão do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) como instituição coparticipante.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPEAQ



Continuação do Parecer: 953.396

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FORTALEZA, 12 de Fevereiro de 2015

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1127

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-270

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

Fax: (85)3223-2903

E-mail: comepe@ufc.br

ANEXO B- MANUAL DE NORMALIZAÇÃO PARA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO E TESE DE DOUTORADO NO FORMATO ALTERNATIVO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

ESTRUTURA DO TRABALHO

As teses e dissertações apresentadas ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará poderão ser produzidas em formato alternativo ou tradicional de acordo com o artigo 46 do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará. O formato alternativo estabelece: a critério do orientador e com a aprovação da Coordenação do Programa, que os capítulos e os apêndices poderão conter cópias de artigos de autoria ou co-autoria do candidato, publicados ou ainda não submetidos para publicação em periódicos científicos, escritos no idioma exigido pelo veículo de divulgação.

§1º - O orientador e o candidato deverão verificar junto às editoras a possibilidade de inclusão dos artigos na dissertação ou tese, em atendimento à legislação que rege o direito autoral, obtendo, se necessária, a competente autorização, devendo assinar declaração de que não estão infringindo o direito autoral transferido à editora.

O formato padrão e alternativo das dissertações de mestrado e teses e doutorado da UFC deverão obrigatoriamente conter:

- a) capa – cobertura externa de material flexível ou rígido que oferece melhor proteção ao trabalho. Usa-se a cor preta para dissertações e teses com os caracteres dourados. Nela devem constar, na seguinte ordem:
- nome da instituição, seguido do centro ou faculdade, departamento e curso, todos centralizados a partir da primeira linha do texto, em letras maiúsculas;
 - nome do autor, centralizado e colocado após o cabeçalho inicial, em letras maiúsculas;
 - título em letras maiúsculas e centralizado, colocado após o nome do autor;
 - subtítulo (se houver) em letras maiúsculas, separado por dois pontos do título;
 - número de volumes (se houver) centralizado e colocado logo após o título ou o subtítulo;
 - local (cidade) da instituição onde vai ser apresentado o trabalho, em letras maiúsculas, na margem inferior e centralizado na penúltima linha;
 - ano de entrega, seguindo o local, na margem inferior e centralizado na última linha.
- b) lombada (opcional) - de acordo com a NBR 12225/1992, é a parte da publicação que reúne as margens internas ou dobras das folhas, sejam elas costuradas, grampeadas, coladas ou mantidas juntas de outra maneira:

- último sobrenome do autor e título do trabalho escritos longitudinalmente e legível do alto para o pé da lombada. Dessa forma, possibilita a leitura quando a publicação estiver no sentido horizontal, com a face voltada para cima;
 - ano de publicação colocado logo após o título;
 - quando necessário, identifica-se com outros elementos alfanuméricos, por exemplo: v. 2.
- c) folha de rosto (obrigatório) – contém elementos essenciais que identificam o trabalho:

O anverso da folha de rosto deve conter, na seguinte ordem:

- nome do autor, responsável intelectual do trabalho, centralizado na primeira linha do texto, em letras maiúsculas;
- título principal do trabalho em letras maiúsculas e centralizado, colocado após o nome do autor;
- subtítulo (se houver) em letras maiúsculas, separado por dois pontos do título;
- número de volumes (se houver mais de um, deve constar em cada folha de rosto) centralizado e colocado logo após o título ou o subtítulo acompanhado da respectiva especificação;
- nota explicativa contendo a natureza e objetivo do trabalho, nome da instituição e área de concentração, transcrita em espaço simples e em letras normais, alinhada a partir do centro da folha em tipo menor que o usado para o texto;
- nome do orientador e do co-orientador (se houver) iniciando e finalizando nas mesmas margens da nota explicativa, distante desta por uma linha em branco;
- local (cidade) da instituição onde vai ser apresentado o trabalho, em letras maiúsculas e centralizado na penúltima linha;
- ano de entrega, seguindo o local, na margem inferior e centralizado na última linha.

O verso da folha de rosto deve conter:

- ficha catalográfica no tamanho 7,5 cm x 12,5 cm, elaborada de acordo com o Código de Catalogação Anglo-Americano vigente e localizada na parte inferior da folha. A ficha deve ser feita pelo(a) bibliotecário(a) da biblioteca que serve ao curso em questão.

d) errata (de acordo com a necessidade) – constituída pela referência do trabalho e pelo texto da errata. Pode ser apresentada em papel avulso ou encartado acrescido ao trabalho depois da impressão do mesmo. Deve ser inserida após a folha de rosto.

e) folha de aprovação (obrigatório para teses e dissertações) – colocada em folha distinta logo após a folha de rosto, contém:

- autor, centralizado na primeira linha do texto, em letras maiúsculas;
- título por extenso e subtítulo (se houver), centralizados e em letras maiúsculas, colocados logo após o autor;
- o subtítulo deve ser separado do título por dois pontos;
- nota explicativa contendo a natureza e objetivo do trabalho, nome da instituição e área de concentração, transcrita em espaço simples e em letras normais, alinhada a partir do centro da folha em tipo menor que o usado para o texto;
- data de aprovação, colocada logo após a nota;

-nome, titulação e assinatura dos componentes da banca examinadora e instituição a que pertencem, ocupando a metade inferior da folha. Os trabalhos defendidos em formato alternativo têm como exigência mínima:

- para Dissertação de Mestrado: um artigo submetido para publicação em revista científica com classificação Qualis A Nacional ou superior;
- para Tese de Doutorado: um artigo submetido para publicação em revista científica com classificação Qualis C Internacional ou superior.

Obs.: A lista Qualis válida é a mais recente disponível no site da CAPES

<http://qualis.capes.gov.br/webqualis/ConsultaListaCompletaPeriodicos>.

Em formato alternativo:

Capa

Folha de rosto (primeira folha interna)

Ficha catalográfica (verso da folha de rosto)

Folha de aprovação

Dedicatória (Opcional)

Agradecimentos (Opcional)

Epígrafe (Opcional)

Resumo

Abstract

Lista de Abreviaturas e Siglas (Opcional)

Sumário

1. Introdução Geral

2. Proposição

3. Capítulos

4. Conclusão Geral

Referências

Bibliografia (Opcional)

Glossário (Opcional)

Apêndice (Opcional)

Anexo (Opcional)

Índice (Opcional).

DEDICATÓRIA (Opcional)

Texto, geralmente curto, no qual o autor presta uma homenagem ou dedica seu trabalho a alguém. É transcrita na parte inferior da página e dispensa a palavra Dedicatória.

AGRADECIMENTOS (Opcional)

O autor manifesta agradecimento a pessoas e instituições que, de alguma forma, colaboraram para a execução do trabalho.

EPIÍGRAFE (Opcional)

Epígrafe é a inscrição colocada no início de um trabalho – é o pensamento de um autor que trata do tema do trabalho e que, de certa forma, embasou a gênese da obra. A fonte de onde se extraiu é indicada abaixo da epígrafe, alinhada na margem direita.

RESUMO

O Resumo é a síntese dos pontos relevantes do documento, em linguagem clara, concisa e direta. Ele transmite informações e fornece elementos para decidir sobre a consulta do texto completo. Seis itens são essenciais para a elaboração de um resumo: a) situar o trabalho; b) expor os objetivos; c) descrever a metodologia utilizada; d) expor a própria experiência; e) apresentar os resultados obtidos; f) conclusão. Usar, de preferência, a terceira pessoa do singular e empregar o verbo na voz ativa. Localizado em folha separada, limita-se a um parágrafo. Deve ter no mínimo 250 e no máximo 500 palavras. Logo abaixo do resumo, indicam-se as palavras-chave. Deve obrigatoriamente estar relacionado a todos os capítulos do trabalho sejam eles experimentais ou não.

ABSTRACT

É a tradução fiel do resumo para a língua inglesa, desta forma segue a mesma orientação do resumo. Logo abaixo do abstract, devem ser indicadas as key-words.

LISTA DE ABREVIATURAS, COM SIGLAS E SÍMBOLOS

É a relação em ordem alfabética das abreviaturas e siglas utilizadas no texto, seguidas das palavras e expressões correspondentes grafadas por extenso. A lista de símbolos deve ser elaborada na ordem apresentada no texto e com o seu devido significado. Não devem figurar abreviaturas e siglas comuns, como centímetro, milímetro, et. al. etc.

SUMÁRIO

É a indicação do conteúdo do documento, refletindo as principais divisões e seções na mesma ordem e grafia em que se apresentam no texto. O sumário deve oferecer ao leitor uma visão global do estudo realizado, e deve:

- Ser localizado após todos os elementos pré-textuais, e não devem constar no sumário.
- Ser transcrito em folha distinta, com o título centrado.
- O título do capítulo ou seção deve aparecer no sumário com o mesmo tipo de letra utilizado no texto.
- Cada parte é seguida pelo número da página em que se inicia.
- Usa-se o termo "sumário" (e. não a palavra índice ou lista) para designar esta parte.

1. INTRODUÇÃO GERAL

Parte inicial do texto, a introdução apresenta a formulação clara e simples do tema investigado; deve constar a delimitação do assunto tratado, sua justificativa, objetivos da pesquisa, rápida referência a trabalhos anteriormente realizados e outros elementos necessários para situar o tema do trabalho. A introdução, como primeira seção do texto, receberá o indicativo 1 (um), não sendo aconselhada a inclusão de figuras e/ou tabelas.

2. PROPOSIÇÃO

Trata-se da descrição dos objetivos da investigação – o propósito da pesquisa científica. Constitui a segunda parte do texto, recebendo o indicativo 2 (dois). Nesta parte será(ão) apresentado(s) o(s) objetivo(s) da pesquisa que será(ão) concernente(s) ao(s) capítulo(s) apresentado(s) subseqüentemente.

3. CAPÍTULOS

Deve(m) ser inserida(s) a(s) cópia(s) de artigo(s) de autoria ou co-autoria do candidato, já publicado(s) em periódicos científicos ou ainda não publicado(s). Cada capítulo deve conter sua indicação, seguido do número (em arábico) correspondente. Ex.: Capítulo 1, Capítulo 2 e assim sucessivamente e deverá informar o nome do periódico onde o artigo foi submetido para publicação. O idioma e as normas de referências e de escrita devem ser as da revista na qual o artigo foi submetido para publicação.

4. CONCLUSÃO GERAL

Podendo ser apresentada de forma dissertativa ou de tópicos, a conclusão é a parte final do texto na qual se apresenta o fechamento das ideias correspondentes aos objetivos, tentando responder às hipóteses formuladas. A conclusão deve ser apresentada de maneira lógica, clara e objetiva, fundamentada nos resultados e na discussão. Portanto, não é permitida inclusão de dados novos neste capítulo. Não deve ser uma repetição dos resultados, deve constar o que foi resolvido, comprovado, justificado, atingido, dificuldades encontradas, mudanças que se fizeram necessárias, novas indagações que surgiram durante o transcorrer do trabalho, que contribuições esse trabalho trouxe e sugestões de novas pesquisas. Devem ser referentes a todos os capítulos apresentados.

PÓS-TEXTUAIS

São elementos complementares que têm relação com o texto, mas que, para torná-los menos densos e não prejudicá-los, costumam vir apresentados após a parte textual.

REFERÊNCIAS GERAIS

Consistem numa listagem de todo material bibliográfico utilizado para a produção da parte geral do trabalho, permitindo a identificação de publicações, no todo ou em parte. Inclui apenas referências das citações utilizadas no texto e não indicadas em nota de rodapé. Esta lista permite ao leitor comprovar fatos ou ampliar conhecimentos, mediante consulta as fontes referenciadas. As comunicações pessoais não fazem parte da lista de referências, sendo colocadas apenas em nota de rodapé. É válido ratificar que não devem ser inseridas as referências já relacionadas nos trabalhos apresentados nos capítulos, apenas deve conter as referências usadas na introdução geral e na discussão geral. As referências nos trabalhos apresentados à FFOE/UFC deverão ser baseadas nas normas apresentadas no Guia para Normalização de Trabalhos Acadêmicos da Biblioteca Universitária disponível no site: <http://www.biblioteca.ufc.br/servicos.html#apoio>.

APRESENTAÇÃO GRÁFICA

Formato

- a) papel branco, formato A4 (210 mm x 297 mm);
- b) digitação em fonte tamanho 12 para o texto (Times New Roman ou Arial);
- c) digitação em fonte tamanho 10 (Times New Roman ou Arial) para citações

- longas, notas de rodapé, paginação, legendas de ilustrações e tabelas;
- d) a digitação é feita no anverso da folha com exceção para a folha de rosto;
 - e) opcionalmente pode-se digitar no anverso e no verso da folha dependendo do tipo de papel utilizado;
 - f) a digitação é feita na cor preta;
 - g) o projeto gráfico é de responsabilidade do autor do trabalho.

Margem

- a) margens esquerda e superior de 3 cm;
- b) direita e inferior de 2 cm;
- c) parágrafo inicial de 2 cm a partir da margem esquerda;
- d) a citação longa é destacada com recuo de 4 cm da margem esquerda.

Espacejamento

- a) todo o texto deve ser digitado com 1,5 cm de entrelinhas;
- b) as citações longas, as notas, os resumos, as referências, as legendas das ilustrações e tabelas, a ficha catalográfica, a natureza do trabalho, o objetivo, o nome da instituição e a área de concentração devem ser digitados em espaço simples;
- c) as referências ao final do trabalho devem ser separadas entre si por espaço duplo;
- d) os títulos das seções e subseções devem ser separados do texto que os precede ou os sucede por um espaço duplo ou dois espaços simples;
- e) as notas de rodapé devem ser digitadas dentro das margens, separadas do texto por um espaço simples de entrelinhas e por filete de 3 cm, a partir da margem esquerda;
- f) na folha de rosto e na folha de aprovação, a natureza do trabalho, o objetivo, o nome da instituição e a área de concentração devem ser alinhados do centro da folha para a margem direita.

Indicativos de seção

- a) indicativo numérico de uma seção antecede seu título, alinhado à esquerda, separado por um espaço de caractere;
- b) os títulos sem indicativo numérico, como errata, agradecimentos, resumo, listas de ilustrações, listas de abreviaturas e siglas, lista de símbolos, sumário, glossário, apêndices, anexos e índices devem ser centralizados conforme a NBR 6024/1989.

Paginação

- a) todas as folhas do trabalho são contadas a partir da folha de rosto, seqüencialmente;
- b) a numeração é colocada, a partir da primeira folha da parte textual;
- c) a numeração é em algarismos arábicos, no canto superior direito da folha a 2 cm da borda superior, ficando o último algarismo a 2 cm da borda direita da folha, em tamanho menor que o do texto;

- d) em caso de digitação no anverso e verso da folha, a numeração das páginas deve ser em algarismos arábicos no canto superior esquerdo (para páginas pares) e no canto superior direito (para páginas ímpares);
- e) para trabalhos em mais de um volume, deve ser dada uma numeração seqüencial das folhas do primeiro ao último volume;
- f) a numeração de apêndices e anexos, quando utilizados, deve ser contínua à do texto principal.

Numeração progressiva, de acordo com a NBR 6024/1989

- a) evidencia e sistematiza o conteúdo do trabalho em seções;
- b) as seções são partes em que se divide o texto de um documento, que contêm as matérias consideradas afins na exposição ordenada do assunto;
- c) as seções primárias são as principais divisões do texto de um documento, e devem iniciar em folha distinta;
- d) as seções primárias podem ser divididas em seções secundárias; as secundárias, em terciárias; as terciárias, em quaternárias; e assim por diante;
- e) os títulos das seções são destacados gradativamente, usando-se racionalmente os recursos de negrito, itálico ou grifo, caixa alta ou maiúsculas etc., conforme a NBR 6024, no sumário e de forma idêntica, no texto;
- f) quando uma seção tem título, este é colocado na mesma linha do respectivo indicativo, e a matéria da seção pode começar na linha seguinte da própria seção ou em uma seção subsequente;
- g) o título da seção primária deve aparecer em destaque (maiúsculas e negrito); as seções secundárias, aparecem em letras normais e em negrito; as demais seções, terciárias, quaternárias e assim por diante aparecem em letras normais, sem destaque, todas alinhadas à margem esquerda.

Demais dúvidas e regras para a parte geral verificar as normas apresentadas no Guia para Normalização de Trabalhos Acadêmicos da Biblioteca Universitária disponível no site <http://www.biblioteca.ufc.br/servicos.html#apoio>

ANEXO C- NORMAS PERIÓDICO: JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY



JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

•	Description	p.1
•	Impact Factor	p.1
•	Abstracting and Indexing	p.1
•	Editorial Board	p.1
•	Guide for Authors	p.3



ISSN: 0278-2391

DESCRIPTION

This monthly journal offers comprehensive coverage of new techniques, important developments and innovative ideas in **oral** and **maxillofacial surgery**. Practice-applicable articles help develop the methods used to handle **dentoalveolar surgery, facial injuries** and **deformities, TMJ disorders, oral cancer, jaw reconstruction, anesthesia** and **analgesia**. The journal also includes specifics on new instruments and diagnostic equipment and modern therapeutic drugs and devices. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* is recommended for first or priority subscription by the Dental Section of the Medical Library Association.

Benefits to authors

We also provide many author benefits, such as free PDFs, a liberal copyright policy, special discounts on Elsevier publications and much more. Please click here for more information on our [author services](#).

Please see our [Guide for Authors](#) for information on article submission. If you require any further information or help, please visit our support pages: <http://support.elsevier.com>

IMPACT FACTOR

2013: 1.280 © Thomson Reuters Journal Citation Reports 2014

ABSTRACTING AND INDEXING

Scopus

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

James R. Hupp

Editor Emeriti

Leon A. Assael

Daniel M. Laskin

Associate Editor

Thomas B. Dodson

Section Editors

Jeffrey A. Bennett, Anesthesia/Facial Pain
Michael S. Block, Implants
John H. Campbell, Dentoalveolar Surgery
Eric Carlson, Surgical Oncology and Reconstruction
Edward Ellis III, Craniomaxillofacial Trauma
Michael Miloro, Craniomaxillofacial Deformities/Cosmetic Surgery
M. Anthony Pogrel, Pathology
Janie Dunham, News

Editorial Board

Shahrokh C. Bagheri
Scott B. Boyd
Stephanie Drew
Elie Ferneini
David E. Frost
Leonard B. Kaben
J. Michael McCoy
Samuel McKenna
David H. Perrot
Faisal A. Qureshy
C. Randolph Todd
Trevor Treasure
Brent Ward

International Editorial Board

Asri Arumsari, Bandung, Indonesia
Peter Brennan, Portsmouth, England, UK
Nardy Casap, Jerusalem, Israel
Lim Kwong Cheung, Sai Ying Pun, Hong Kong
Ann C. Collins, Sydney, New South Wales, Australia
Kyung-Wook Kim, Cheonan, South Korea
Reha Kisnisci, Ankara, Turkey
Mohammad H.K. Motamedi, Tehran, Iran
Kenichiro Murakami, Kyoto, Japan
Alexander D. Rapidis, Athens, Greece
George K.B. Sándor, Toronto, Ontario, Canada
Darryl Tong, Dunedin, New Zealand
Corrado Toro, Udine, Italy
Jia Wei Zheng, Shanghai, China

Continuing Education

Charles N. Bertolami

Statistical Reviewer

Sung-Kiang Chuang

Managing Editor

Carmen E. Hupp

Publisher

Elizabeth Perill

Journal Manager

Michele Wilmunder

GUIDE FOR AUTHORS

Notice to Contributors

The *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (JOMS) publishes articles reflecting a wide range of ideas, results, and techniques, provided they are original, contribute new information, and meet the journal's standards of scientific thought, rational procedure, and literary presentation.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in Publishing

The JOMS requires compliance with the **World Medical Association Declaration of Helsinki** on medical research protocols and ethics. The JOMS requires **institutional review board** (IRB) approval of the study protocol of **all** prospective studies; retrospective studies and chart reviews may be granted exemption by an IRB by the author's institution or must be approved in accord with local IRB standards. The JOMS requires that a statement of such approval or exemption be provided in the Methods section of manuscripts.

For example:

- 1) "This study was approved by the ____ Hospital IRB and all participants signed an informed consent agreement"; or
- 2) "This study followed the Declaration of Helsinki on medical protocol and ethics and the regional Ethical Review Board of ____ approved the study"; or
- 3) "Due to the retrospective nature of this study, it was granted an exemption in writing by the University of ____ IRB."

For authors in private practice, commercial or independent IRBs exist whose services should be sought; private practice does not exempt one from the responsibility to seek ethical approval of study protocols prospectively.

For studies featuring animal subjects, the JOMS requires confirmation that the research was approved by the appropriate animal care and use committee(s), and this information must be stated in the Methods section of the manuscript. Declaration of Helsinki: External link <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Financial Interests. As specified in the AAOMS disclosure statement regarding duality of interest, any commercial associations that might create a conflict of interest in connection with a submitted manuscript must be disclosed. All sources of external funds supporting the work and all corporate affiliations of the authors must be indicated in a footnote, if the manuscript is accepted.

Permissions and Waivers. These must accompany the manuscript when it is submitted. The Cover Letter must inform the Editor about relevant consultancies, stock ownership or other equity interests, or patent licensing arrangements. All information will remain confidential during review and will not influence the editorial decision; the Editor will discuss with the authors how best to disclose the relevant information.

Preparation of Manuscripts

Submission of an article is the author's assurance that the article has not been accepted or published and is not under consideration by another publication. Correct preparation of the manuscript by the author will expedite the reviewing and publication procedures. Authors who are not fluent in American English are strongly advised to seek help in the preparation of their manuscripts, in order to enhance the review process, improve the chance of acceptance, and greatly reduce the time until publication, if the article is accepted.

Authorship

Authors listed on the title page must have made substantive intellectual contributions to the manuscript and all be prepared to accept responsibility for the manuscript. No more than 4 authors may be listed for case reports, brief communications or technical reports; and no more than 6 authors may be listed for full-length or review articles. If a greater number of authors are listed, a detailed

description of each author's substantive contribution must be provided in the article's cover letter. Generally, editing a manuscript or permitting access to patients or their records will not be considered substantive intellectual contributions to qualify as a co-author.

Reporting Clinical Trials

Contributors to the JOMS must refer to the Consort statement on clinical research design: www.consort-statement.org and are expected to comply with its recommendations when reporting on a randomized clinical trial. When reporting observational studies, e.g. cohort or case-series, case-control, or cross-sectional studies the editors recommend that authors refer to the STROBE guidelines (External link <http://www.strobe-statement.org/>).

The *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* strongly encourages all interventional clinical trials be registered in a public trials registry that is in conformity with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). It is valuable to researchers hoping to eventually publish the results of their clinical trial to register their project at its inception since many major publications now require such registration in order for articles based on the investigation to be considered for acceptance. The *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* is considering implementing such a requirement. Registering a trial is easy, is free of charge, and helps improve scientific transparency among researchers, as well as for readers evaluating the results of clinical trials in peer-reviewed publications. Trials can be registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> or in one of the registries meeting the ICMJE criteria that can be found listed at <http://www.who.int/ictcp/network/primary/en/index.html>

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (for more information on this and copyright, see <http://www.elsevier.com/copyright>). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations (please consult <http://www.elsevier.com/permissions>). If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: please consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

For open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' (for more information see <http://www.elsevier.com/OAauthoragreement>). Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of user license (see <http://www.elsevier.com/openaccesslicenses>).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. For more information see <http://www.elsevier.com/copyright>.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some authors may also be reimbursed for associated publication fees. To learn more about existing agreements please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

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

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse
- An open access publication fee is payable by authors or on their behalf e.g. by their research funder or institution

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our universal access programs (<http://www.elsevier.com/access>).
- No open access publication fee payable by authors.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following Creative Commons user licenses:

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The open access publication fee for this journal is **USD 3000**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <http://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Informed Consent and Patient Details

Figures must be numbered and cited in the text in order, and all patient-identifying information must be removed or masked. Signed patient releases must accompany manuscripts in which there are photos of identifiable patients (unless eyes are masked to prevent identification). Release forms can be downloaded from the Web site during the submission process.

The JOMS uses EES, an online, electronic submission system. The Web site, <http://ees.elsevier.com/joms>, guides authors through the submission process. Authors must specify the article type (full length article, case report, etc.) and select from a set of classifications provided online.

The following statements MUST be included in the Cover Letter:

"In consideration of the Journal of Oral and Maxillofacial Surgery taking action in reviewing and editing my (our) submission, the author(s) undersigned hereby transfer(s), assign(s), or otherwise convey(s) all copyright ownership to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons in the event that such work is published in the JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY. The undersigned author(s) understands that if the manuscript is accepted, the Editors reserve the right to determine whether it will be published in the print edition or solely in the Internet edition of the Journal. Articles accepted for publication are subject to editorial revision."

Permission of original author and publisher must be obtained for direct use of material (text, photos, drawings) under copyright that is not your own. (Up to 100 words of prose material usually may be quoted without obtaining permission, provided the material quoted is not the essence of the complete work.)

Authors are responsible for applying for permission for both print and electronic rights for all borrowed materials and are responsible for paying any fees related to the applications of these permissions.

Original articles are considered and accepted for publication on the condition that they have not been published in another journal or are not currently submitted or accepted for publication elsewhere. The Editor reserves the right to edit manuscripts to fit the space available and to ensure conciseness, clarity, and stylistic consistency.

Case reports. Routine case reports add little to our knowledge, but may be published if the report: 1) contains new information; for example, new disease process, diagnostic technique or maneuver, treatment, or operative approach; or 2) contains information that needs to be reinforced periodically; or 3) includes a comprehensive review on a topic requiring an updated review; or 4) is of an extremely unusual case.

Submissions to Perspective Section: Perspective articles represent succinct opinion pieces that address various topics of relevance to oral-maxillofacial surgeons. These topics may include, for example, public policy, patient safety, health care or surgical trends, government actions, and

commentaries on other subjects. Articles in this section are limited to no more than 1200 words, no more than 1 figure or table, and no more than 5 references. Articles accepted for publication do not necessarily represent the views of the AAOMS or the editorial staff. (Perspective articles do not require an abstract).

Correspondence. Authors may send queries concerning the submission process, manuscript status, or journal procedures to the Editorial Office at joms@aaoms.org. All correspondence, including the Editor's decision and request for revisions, will be via e-mail.

Letters to the Editor may be directed to the Editor-in-Chief:

Dr James R. Hupp, Professor of Oral-Maxillofacial Surgery East Carolina University School of Dental Medicine and must be submitted via the EES system to be considered (<http://ees.elsevier.com/joms>).

Letters to the Editor should be in reference to a specific article or editorial that has been published by the JOMS on which you would like to comment; letters must be under 500 words (body of the letter, not including the references). One figure may accompany the letter if it is essential to understanding the subject. Please limit the number of references to fewer than 5.

Letters must be submitted within 8 weeks of the article's print publication or for online-only articles, within 8 weeks of the date of the print issue to which they appear in the table of contents.

Submit your article

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

PREPARATION

Articles, including all tables, must be formatted in a recent version of Microsoft Word; the manuscript and references must be double-spaced. The use of appropriate subheadings throughout the body of the text (Abstract, Introduction, Methods, Results, and Discussion sections) is required. For ideas and suggestions to aid preparation of clinical research papers, consider this reference: Dodson TB. A guide for preparing a patient-oriented research manuscript. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104:307, 2007.

The Title Page should include the title of the manuscript, the authors' names, degrees, titles (e.g Professor, Department Head, Resident, Private Practitioner) and affiliations. It should also include the complete mailing address (including street number), and the telephone number, fax number, and e-mail address for the corresponding author. (There may only be one corresponding author). Titles of articles should be descriptive and concise.

Abstracts are required for full-length articles, review articles, and case reports. Structured abstracts should be submitted for full-length and review articles in the following format and must be limited to 300 words (case report abstracts should not be structured):

Purpose: One sentence background (if necessary) and one sentence purpose stated as a declarative sentence or as a research question:

The investigators hypothesized [insert hypothesis statement].

Given the audience, commonly a background sentence is not necessary as it will be evident from the study purpose or research questions.

Methods: This can be as short as 5 or 6 declarative sentences:

The investigators implemented a [insert type of study design]. The sample was composed of [describe eligible sample]. The predictor variable was... The outcome variable was... Other study variables were... Descriptive and bivariate statistics were computed and the P value was set at .05.

Results: This section can be as short as 2 sentences: The sample was composed of [insert sample size and a few representative descriptive statistics such as age and sex and any key differences between the study groups]. There was a statistically significant association between [insert the predictor and outcome variables and report the key statistics with P values and appropriate confidence intervals] after adjusting for [list other variables].

Conclusion: Example:

The results of this study suggest [insert key conclusion(s)]. Future studies will focus on [insert future research plans as indicated].

Abstract Example (Hypothesis driven patient-oriented research)-

Comparative Effectiveness of Maxillomandibular Advancement and Uvulopalatopharyngoplasty for the Treatment of Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea

Scott B. Boyd, DDS, PhD, Arthur S. Walters, MD, Yanna Song, MS, Lily Wang, PhD

Purpose

To directly compare the clinical effectiveness of maxillomandibular advancement (MMA) and uvulopalatopharyngoplasty (UPPP)—performed alone and in combination—for the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA).

Patients and Methods

The investigators designed and implemented a retrospective cohort study composed of patients with moderate to severe OSA (baseline AHI >15). The predictor variable was operative treatment and included MMA, UPPP, and UPPP followed by MMA (UPPP/MMA). The primary outcome variable was the apnea-hypopnea index (AHI) measured preoperatively and 3 months to 6 months postoperatively. Other variables were grouped into the following categories: demographic, respiratory, and sleep parameters. Descriptive and bivariate statistics were computed.

Results

The sample was composed of 106 patients grouped as follows: MMA (n = 37), UPPP (n = 34), and UPPP/MMA (n = 35) for treatment of OSA. There were no significant differences between the 3 groups for the study variables at baseline, except for AHI. Surgical treatment resulted in a significant decrease in AHI in each group: MMA (baseline AHI, 56.3 ± 22.6 vs AHI after MMA, 11.4 ± 9.8 ; $P < .0001$), UPPP/MMA (baseline AHI, 55.7 ± 49.2 vs AHI after UPPP/MMA, 11.6 ± 10.7 ; $P < .0001$), and UPPP (baseline AHI, 41.8 ± 28.0 vs AHI after UPPP, 30.1 ± 27.5 ; $P = .0057$). After adjusting for differences in baseline AHI, the estimated mean change in AHI was significantly larger for MMA compared with UPPP (MMA AHI, -40.5 vs UPPP AHI, -19.4 ; $P = < .0001$). UPPP/MMA was no more effective than MMA ($P = .684$).

Conclusion

The results of this study suggest that MMA should be the surgical treatment option of choice for most patients with moderate to severe OSA who are unable to adequately adhere to CPAP.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531×1328 pixels (h \times w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5×13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. See <http://www.elsevier.com/graphicalabstracts> for examples.

Authors can make use of Elsevier's Illustration and Enhancement service to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements: [Illustration Service](#).

Acknowledgments. Only persons who have made significant contributions to an article may be acknowledged.

Figures/Illustrations. Color art and color photography submissions are strongly encouraged. Figures must be submitted electronically as separate files (not embedded in the manuscript file). Use arrows or other indicators to point out key findings in images or photomicrographs. Images must be high-resolution digital illustrations (EPS or TIFF files): line artwork = minimum of 1,000 dpi; halftone artwork (photographic/continuous tone) = minimum of 300 dpi; combination artwork (line/tone) = minimum of 500 dpi; recommended dimensional size is a minimum of 5×7 inches. PowerPoint or other presentation software are not of sufficient quality for publication. Authors may contact Elsevier for

more information or should download a copy of the Specifications for Supplying Digital Artwork from External link <http://www.elsevier.com/artwork>. This provides detailed information on file formats, artwork guidelines, and color.

Legends. All figures require a legend. For photomicrographs, magnification and stain must be specified. Please use arrows or some other indicator to point out the key findings in the figures. A list of figure legends must appear after the References and Tables, in Microsoft Word.

Tables. Each table in the manuscript should stand alone and be interpreted without referencing the text of the manuscript. As such, tables must be logically organized and supplement the article. Where possible, consider summarizing the information as text in the manuscript rather than using a table. Tables should include descriptive titles. Tables must be numbered consecutively and cited in the text in order. Title and footnotes must be on the same page with the table. Use of footnotes is encouraged to explain abbreviations and symbols used in the table. Do not draw vertical rules in tables. Tables must follow the references in the manuscript document and be in Microsoft Word.

References. (type with double spacing). References must be cited in numerical order in the text.

Bibliographies and reading lists may not be submitted. For journal references, give the author's name, article title, journal name as abbreviated in Index Medicus, volume, pagination, and year, for example:

Boyd SB, Walters AS, Song Y, Wang L: Comparative effectiveness of maxillomandibular advancement and uvulopalatopharyngoplasty for the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg* 71:743, 2013

For books, give the author's name, book title, location and name of publisher, and year of publication (exact page numbers are required for direct quotations), for example:

Bagheri, SC: *Clinical Review of Oral and Maxillofacial Surgery: A Case-based Approach*. 2nd Ed. St. Louis, MO, Mosby, 2013, pp 48-57, 60

Reference management software

Most Elsevier journals have a standard template available in key reference management packages. This covers packages using the Citation Style Language, such as Mendeley (<http://www.mendeley.com/features/reference-manager>) and also others like EndNote (<http://www.endnote.com/support/enstyles.asp>) and Reference Manager (<http://refman.com/support/rmstyles.asp>). Using plug-ins to word processing packages which are available from the above sites, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article and the list of references and citations to these will be formatted according to the journal style as described in this Guide. The process of including templates in these packages is constantly ongoing. If the journal you are looking for does not have a template available yet, please see the list of sample references and citations provided in this Guide to help you format these according to the journal style.

If you manage your research with Mendeley Desktop, you can easily install the reference style for this journal by clicking the link below:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/journal-of-oral-and-maxillofacial-surgery>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice. For more information about the Citation Style Language, visit <http://citationstyles.org>.

Journal abbreviations source

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

Video and Computer Graphics. Authors are encouraged to submit videos and computer-generated graphics; eg, a slide presentation with or without animation and sound. Authors who wish to supply such material should notify the editors in the Cover Letter and in the Author Comments of the online submission. Although the publisher will not edit any video or computer graphic, editors and reviewers may suggest changes. All patient-identifying information must be removed or masked.

The maximum length of a video or computer graphic is 8 minutes. Longer submissions may be divided into smaller clips, each of which should be identified at the beginning of the section (eg Video Clip 1, graphic 10). A concise legend for each videoclip or computer graphic presentation must be included with the manuscript. Videos are to be submitted in MEGG-1 or MPEG-2 (*.mpg) or QuickTime (*.mov) format. More detailed instruction can be found at External link <http://www.elsevier.com/artwork>.

AudioSlides The journal encourages authors to create an AudioSlides presentation with their published article. AudioSlides are brief, webinar-style presentations that are shown next to the online article on ScienceDirect. This gives authors the opportunity to summarize their research in their own words and to help readers understand what the paper is about. More information and examples are available at External link <http://www.elsevier.com/audioslides>. Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides presentation after acceptance of their paper.

AAOMS Disclosure Statement Regarding Dual Commitment

The *JOMS* requires that a completed **AAOMS disclosure statement** signed by ALL authors be submitted with the article.

Virtual Microscope

The journal encourages authors to supplement in-article microscopic images with corresponding high resolution versions for use with the Virtual Microscope viewer. The Virtual Microscope is a web based viewer that enables users to view microscopic images at the highest level of detail and provides features such as zoom and pan. This feature for the first time gives authors the opportunity to share true high resolution microscopic images with their readers. More information and examples are available at <http://www.elsevier.com/about/content-innovation/virtual-microscope>. Authors of this journal will receive an invitation e-mail to create microscope images for use with the Virtual Microscope when their manuscript is first reviewed. If you opt to use the feature, please contact virtualmicroscope@elsevier.com for instructions on how to prepare and upload the required high resolution images.

Checklist for authors:

- _Cover letter (including copyright statements, disclosures).
- _Title page (including authors' information).
- _Manuscript (including abstract, article, references, tables and figures legends---all in Microsoft Word format).
- _Statement of IRB in the Methods and Materials section.
- _Figures (individually submitted as separate files).
- _AAOMS Disclosure Statement.
- _Patient release forms for photographs.

Offprints

The corresponding author, at no cost, will be provided with a personalized link providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com). This link can also be used for sharing via email and social networks. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Both corresponding and co-authors may order offprints at any time via Elsevier's WebShop (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/offprints>). Authors requiring printed copies of multiple articles may use Elsevier WebShop's 'Create Your Own Book' service to collate multiple articles within a single cover (<http://webshop.elsevier.com/myarticleservices/booklets>).

Correspondence. Authors may send queries concerning the submission process, manuscript status, or journal procedures to the Editorial Office at joms@aaoms.org. All correspondence, including the Editor's decision and request for revisions, will be via e-mail.

© Copyright 2014 Elsevier | <http://www.elsevier.com>