

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
ODONTOLÓGICAS**

**INTERAÇÕES POTENCIAIS ENTRE AINES
PRESCRITOS EM ENDODONTIA E
MEDICAMENTOS EM USO PELOS PACIENTES
ODONTOLÓGICOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Lais Regina Bée

**Santa Maria, RS, Brasil
2015**

**INTERAÇÕES POTENCIAIS ENTRE AINES
PRESCRITOS EM ENDODONTIA E MEDICAMENTOS
EM USO PELOS PACIENTES ODONTOLÓGICOS**

Laís Regina Bée

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia,
Área de Concentração em Odontologia, Ênfase em Endodontia, da
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial
para obtenção do título de
Mestre em Ciências Odontológicas.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Marcia da Silva Schmitz

**Santa Maria, RS, Brasil
2015**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bée, Laís Regina
INTERAÇÕES POTENCIAIS ENTRE AINES PRESCRITOS EM
ENDODONTIA E MEDICAMENTOS EM USO PELOS PACIENTES
ODONTOLÓGICOS / Laís Regina Bée.-2015.
43 p.; 30cm

Orientador: Marcia da Silva Schmitz
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-
Graduação em Ciências Odontológicas, RS, 2015

1. Interações medicamentosas I. da Silva Schmitz,
Marcia II. Título.

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**INTERAÇÕES POTENCIAIS ENTRE AINES PRESCRITOS EM
ENDODONTIA E MEDICAMENTOS EM USO PELOS PACIENTES
ODONTOLÓGICOS**

elaborada por
Laís Regina Bée

como requisito parcial para a obtenção do título de
Mestre em Ciências Odontológicas

COMISSÃO EXAMINADORA:

Marcia da Silva Schmitz, Dra.
(Presidente/Orientadora)

Francisco Montagner, Dr. (UFRGS)

Fabício Batistin Zanatta, Dr. (UFSM)

Santa Maria, 17 de agosto de 2015.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Sandro e Sirlei e meu irmão Gustavo, pelo incentivo constante na busca pelo aprendizado e por dedicarem parte dos seus esforços para realização dos meus objetivos pessoais, acadêmicos e profissionais.

AGRADECIMENTOS

À coordenação e professores do Programa de Pós Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Federal de Santa Maria, por toda dedicação e ensinamentos durante o curso. Parabênzo pelo aperfeiçoamento constante do mestrado.

Ao curso e professores de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria, à qual tenho imenso orgulho de ter feito parte. Agradeço a cada um que participou da minha trajetória profissional e acadêmica.

Ao curso, professores e colegas da Especialização em Endodontia do CEOM, que me acolheram, ensinaram e aprimoraram meu amor pela Endodontia. Muito obrigada pela amizade e por terem feito parte desse processo. Especialmente à minha amiga Aline Werlang que sempre esteve do meu lado, além de ajudar na realização de parte desse trabalho, também incentivou e comemorou as minhas maiores vitórias. Obrigada de coração.

À minha orientadora e professora Marcia, que além de todo carinho, dedicou seu tempo e conhecimento a nos orientar. Agradeço imensamente por poder ter convivido todos esses anos, desde a graduação, acompanhando no consultório, clínicas, monitorias e ter permitido que esse sonho se tornasse realidade. Para mim, é profissional, professora, mãe e amiga exemplar. Minha gratidão e agradecimentos são eternos.

À professora Maria Beatriz Cardoso Ferreira, pela disposição e auxílio na realização desse trabalho e por sempre responder com prontidão os meus *e-mails*. Agradeço à professora Rachel Rocha, que se propôs a ajudar e tornar mais fácil essa fase final do mestrado. Agradecimento especial também à professora Ângela Dullius, que sempre me recebeu e auxiliou muito bem, inclusive nos momentos de desespero.

Aos meus colegas e amigos de mestrado que tive o prazer de conviver. Juntos nós passamos por dificuldades e comemoramos as vitórias. Especialmente ao Leonardo Miotti e a Brenda Nakashima, pela grande amizade desde a graduação e por sempre confiarem no meu potencial endodôntico.

À minha colega, amiga e parceira de todas as horas, Flávia Marquezan. Tive o prazer de poder conviver mais de perto nesses dois anos e agradeço imensamente a companhia para estudos, clínicas, chás da tarde, jantãs, conversas. Obrigada por tornar mais leve as dificuldades e por essa amizade especial.

Às minhas *bests* Bruna Antoniazzi e Rafaela Backes, amizades fundamentais. Juntas, compartilhamos as mesmas tristezas, alegrias e superamos os obstáculos. Não tenho palavras pra agradecer a presença de vocês na minha vida. Agradeço também a Gisele Tomasi, com quem dividi felicidades e dificuldades no último ano.

Ao meu namorado Alencar, pela paciência, carinho e amor nesses últimos tempos. Agradeço pelo companheirismo nos dias felizes e por ser meu porto seguro nos dias difíceis.

Por fim, aos meus pais, Sandro e Sirlei, que dedicaram suas vidas a proporcionar o melhor a mim e ao meu irmão, deixando-nos como herança o amor, a humildade e a honestidade. Igualmente, ao meu irmão Gustavo, que no último ano esteve mais próximo, podendo partilhar de todos os momentos. Muito obrigada.

“Só sabemos com exatidão quando sabemos
pouco; à medida que vamos adquirindo
conhecimentos, instala-se a dúvida.”

Johann Wolfgang von Goethe

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas
Universidade Federal de Santa Maria

INTERAÇÕES POTENCIAIS ENTRE AINES PRESCRITOS EM ENDODONTIA E MEDICAMENTOS EM USO PELOS PACIENTES ODONTOLÓGICOS

AUTORA: LAÍS REGINA BÉE

ORIENTADORA: MARCIA DA SILVA SCHMITZ

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 17 de agosto de 2015.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos amplamente utilizados em Endodontia e, quando associadas a alguns fatores de risco, como uso concomitante de outros medicamentos, podem desenvolver efeitos indesejados e possivelmente graves. Esse estudo transversal avaliou, por meio de uma coleta de dados nos prontuários odontológicos, as potenciais interações entre os AINEs mais comumente prescritos e os medicamentos em uso pelos pacientes atendidos nas Clínicas Integradas do Curso de Odontologia da UFSM, no período de 2007 a 2011. Os dados foram codificados no Programa EpiData e a análise estatística foi realizada com o *Software* SPSS. Para análise das interações entre os fármacos foram utilizadas duas fontes bibliográficas terciárias: o livro *Drug Interaction Facts* e a ferramenta informatizada *Drugdex* do Micromedex. As potenciais interações medicamentosas com AINEs ocorreram em 20,2% dos medicamentos relatados pelos pacientes. As consequências mais frequentes nesse contexto foram sangramento gastrointestinal, diminuição do efeito anti-hipertensivo e insuficiência renal. Em relação à gravidade e a documentação da interação, observou-se maior frequência de gravidade importante e bem documentada no quesito interação farmacológica. Então, atenção especial deve ser dada a pacientes idosos e outros pacientes que utilizem diversos medicamentos de forma paralela e iniciativas educacionais focadas em um método de prescrição mais seguro devem ser lecionadas em instituições de ensino.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteroides. Efeitos adversos. Interações de medicamentos.

ABSTRACT

Master's Dissertation
Graduate Program in Dental Science
Federal University of Santa Maria

POTENTIAL INTERACTIONS BETWEEN NSAIDs PRESCRIBED IN ENDODONTICS AND DRUGS IN USE BY DENTAL PATIENT

AUTHOR: LAÍS REGINA BÉE

ADVISOR: MARCIA DA SILVA SCHMITZ

Defense Place and Date: Santa Maria, August 17, 2015.

The non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in Endodontics and when associated with some risk factors, such as concomitant use of other drugs, may develop undesirable and possibly serious effects. This cross-sectional study evaluated, through data collecting on dental records, potential interactions among the most commonly prescribed NSAIDs and medications used by patients treated in the Integrated Clinical Dentistry of UFSM, from 2007 to 2011. The data were processed on the EpiData and the statistical analysis was performed with SPSS Software. For analysis of interactions between drugs two tertiary bibliographic source were used: the book Drug Interaction Facts and computerized tool Drugdex in the Micromedex. Potential drug interactions with NSAIDs occurred with 20.2% of the drugs related by patients. The most common consequences in this context were gastrointestinal bleeding, decrease antihypertensive effect and renal failure. In relation to gravity and documentation of interaction, there was a higher frequency of the important gravity and well-documented in the issue of pharmacological interaction. Hence, special attention must be given to the elderly and other patients using several drugs at the same time alongside with educational initiatives focused on a more safe prescription method should be taught in educational institutions.

Key-words: Adverse effects. Anti-Inflammatory Agents Non-Steroidal. Drug Interactions.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	10
1 ARTIGO.....	13
Folha de rosto.....	14
Abstract.....	15
Introdução.....	16
Materiais e Métodos.....	18
Resultados.....	20
Discussão e conclusão.....	23
Referências.....	26
2 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
ANEXOS.....	34
Anexo A – Carta de submissão e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	34
Anexo B – Normas para publicação no periódico <i>Journal of Endodontics</i>	38

INTRODUÇÃO GERAL

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos amplamente utilizados em Endodontia em casos de edema e dor pré ou pós-operatória (JONES et al., 2008; LOPES; SIQUEIRA JR, 2010). A prescrição desses medicamentos em determinadas situações clínicas pode influenciar no desenvolvimento de respostas biológicas antagônicas, sinérgicas, aditivas ou mesmo inesperadas. O resultado dessas interações varia de acordo com a presença de um ou mais fatores de risco: idade (acima de 60 anos); alterações nos níveis de proteínas plasmáticas; o uso concomitante de outros medicamentos; presença de implicações cardiovasculares, renais, hepáticas, diabetes mellitus, patologias esqueléticas, artrite reumatoide e eventos anteriores de injúrias ao trato gastrointestinal (TGI) (JONG, 2003; FRANCO et al., 2006; VAN ESCH; KOOL; VAN AS, 2013).

O mecanismo de ação e o alto grau de ligação proteica dos AINEs são características relevantes na ocorrência de complicações e efeitos colaterais indesejáveis. Esses fármacos atuam na inibição das enzimas cicloxigenases um (COX1) e dois (COX2), que são responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em mediadores químicos importantes no processo da inflamação: prostaglandinas, histamina e bradicinina (TORABINEJAD; BAKLAND, 1980). A COX1 tem como função manter os níveis basais de prostaglandinas, essenciais na proteção do trato gastrointestinal contra os ácidos gástricos, na regulação do fluxo sanguíneo renal e na homeostase plaquetária. Já a COX2 é induzida e aumentada em certos processos, como a inflamação (VANE; BOTTING, 1998; LOPES; SIQUEIRA JR, 2010). Os medicamentos dependentes dos níveis séricos de prostaglandinas, como anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), podem ter seu efeito terapêutico diminuído quando do uso concomitante com AINE.

Em relação à alta taxa de ligação as proteínas plasmáticas dos AINEs, fármacos com características semelhantes (sais de Lítio, Varfarina) podem competir pelos sítios de ligação. Conseqüentemente, a diminuição do nível do medicamento resultará em níveis subterapêuticos e o aumento da concentração desse em níveis tóxicos (HAAS,

1999; BERGAMASCHI, 2006; FRANCO, 2006). Uma das interações mais preocupantes da clínica odontológica é, justamente, entre AINE e sais de Lítio. O Lítio é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento de distúrbio bipolar e a interação com AINE faz com que este iniba a excreção renal do fármaco. Um acúmulo a nível tóxico de Lítio ocorre e como resultado: insuficiência renal, problemas gastrointestinais e toxicidade no sistema nervoso central. É altamente recomendado que o cirurgião dentista, antes de prescrever AINE a um paciente que utilize Lítio, consulte o médico responsável a fim de escolher um agente terapêutico alternativo (HERSH; MOORE, 2015).

As principais consequências do uso de AINES são as complicações no TGI e efeitos adversos renais. O uso do fármaco esgota o nível de cicloxigenases e prostaglandinas derivadas afetando a proteção do TGI. Por conseguinte, surgem sinais e sintomas como náusea, vômito, dor abdominal, úlcera e até mesmo perfurações na mucosa do estômago, duodeno, intestino delgado e cólon (LAINE, 2001; JONES et al., 2008; VONKEMAN; VAN DE LAAR, 2008; SOSTRES et al., 2010). A nefrotoxicidade dos AINES está relacionada à inibição do efeito vasodilatador das prostaglandinas, causando vasoconstrição renal e redução da taxa de filtração glomerular. Como resultado insuficiência renal crônica e falha renal aguda podem ocorrer. Estima-se que determinados AINES aumentam em 2,5 vezes o risco de ocorrer lesão renal crônica. Assim, em pacientes com história anterior de distúrbios gastrointestinais ou disfunção renal, AINES devem ser evitados quando possível (FORED et al., 2001; UNGPRASERT et al., 2015; NAGI et al., 2015).

Em um estudo prospectivo foi realizado um levantamento de dados sobre os analgésicos de preferência dos endodontistas membros da Associação Americana de Endodontia (AAE) e a prevalência de prescrição do anti-inflamatório Ibuprofeno 600mg quatro vezes ao dia foi estatisticamente superior independente do nível de dor, diagnóstico ou tratamento proposto (MICKEL et al., 2006). Porém, apesar da alta frequência de utilização desses fármacos, uma parcela significativa dos profissionais desconhece suas interações (CARVALHO; BORGATTO; LOPES, 2010). O Ibuprofeno quando associado ao Lítio aumenta em média 34% o nível do medicamento no plasma, levando a uma toxicidade deste (HERSH; MOORE, 2015). Um relato de caso recente descreveu os efeitos da utilização de AINE em um paciente com 51 anos que fazia uso contínuo de Lítio. Após a extração de um molar, foi prescrito ao paciente Ibuprofeno

800mg e a partir desse momento os sinais e sintomas (confusão mental, disartria, dificuldade de andar, diarreia) surgiram. No tratamento de emergência, a toxicidade do Lítio pode ser observada, com ligeira insuficiência renal e desidratação. Após cuidados na unidade de terapia intensiva, o paciente apresentou normalização dos níveis séricos de Lítio e melhora tardia do estado normal. Esse caso reforça a necessidade de maiores cuidados na associação de fármacos (HASSAN et al., 2013).

Os problemas relacionados com medicamentos vêm sendo estudados a fim de identificar quais as drogas que mais causam essas complicações e os AINEs são considerados fármacos geradores potenciais destes (BLIX et al., 2004). O Ministério da Saúde publicou uma coletânea abordando o uso racional de medicamentos e os autores afirmam que a utilização de AINEs deve ser evitada em dores leves e moderadas pelo fato de que os analgésicos possuem efeitos semelhantes contra a dor e menos efeitos adversos. Os autores também destacam que o aumento de dose não eleva a eficácia terapêutica, mas aumenta as chances de efeitos indesejados (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

A necessidade de trabalhos que avaliem as prescrições farmacológicas torna-se evidente diante da quantidade de interações significativas e seus efeitos toxicológicos. Em torno de 30% das associações de AINEs a outros fármacos resultam em efeitos indesejados. O Cirurgião-Dentista deve arguir o paciente sobre o uso de medicamentos e registrar a informação a fim de questionar - quando houver necessidade de prescrição de AINE - qual o melhor agente terapêutico, dose ou esquema posológico para a situação em questão (KOWALSKI; STEVENSON, 2013; FOURNIER et al., 2014).

Diante do exposto, o presente estudo avaliou as potenciais interações entre AINEs comumente prescritos em Endodontia e as medicações em uso pelos pacientes atendidos nas Clínicas Integradas III, IV e V do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria, nos anos de 2007 a 2011.

1. ARTIGO

Esse manuscrito será submetido à publicação no periódico *Journal of Endodontics*.

Publisher: American Association of Endodontists, Elsevier. ISSN: 0099-2399.

Interações potenciais entre AINEs prescritos em Endodontia e medicamentos em uso pelos pacientes odontológicos

Laís Regina Bée, MSc – Departamento de Estomatologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Flávia Kolling Marquezan, MSc – Departamento de Estomatologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Maria Beatriz Cardoso Ferreira, DDS – Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Angela Isabel dos Santos Dullius, DDS - Departamento de Estatística, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Marcia da Silva Schmitz, DDS - Departamento de Estomatologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

Endereço para correspondência:

Laís Regina Bée

Rua Serafim Valandro, 1335, apto 302

Centro, Santa Maria – RS

CEP: 97015-631

Telefone: (55) 3347-4075 / (55) 9600-8329

E-mail: laisbee@gmail.com

Abstract

Introduction: The aim of this cross-sectional study was to evaluate potential interactions among the most commonly prescribed NSAIDs and medications used by patients treated in the Integrated Clinical Dentistry of UFSM, from 2007 to 2011.

Methods: Through data collecting on dental records, the variables were recorded: gender, age and drug use report. The data were processed on the EpiData and the statistical analysis was performed with SPSS Software. For analysis of interactions between drugs two tertiary bibliographic source were used: the book Drug Interaction Facts and computerized tool Drugdex in the Micromedex. **Results:** Potential drug interactions with NSAIDs occurred with 20.2% of the drugs related by patients. The most common consequences in this context were gastrointestinal bleeding, decrease antihypertensive effect and renal failure. In relation to gravity and documentation of interaction, there was a higher frequency of the important gravity and well-documented in the issue of pharmacological interaction. **Conclusion:** Special attention must be given to the elderly and other patients using several drugs at the same time alongside with educational initiatives focused on a more safe prescription method should be taught in educational institutions.

Key-words: Adverse effects. Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal. Drug Interactions.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são fármacos amplamente utilizados em Endodontia em casos de edema e dor pré ou pós-operatória (1, 2). A prescrição desses medicamentos em determinadas situações clínicas pode influenciar no desenvolvimento de respostas biológicas antagônicas, sinérgicas, aditivas ou mesmo inesperadas. O resultado dessas interações varia de acordo com a presença de um ou mais fatores de risco: idade (acima de 60 anos); alterações nos níveis de proteínas plasmáticas; o uso concomitante de outros medicamentos; presença de implicações cardiovasculares, renais, hepáticas, diabetes mellitus, patologias esqueléticas, artrite reumatoide e eventos anteriores de injúrias ao trato gastrointestinal (TGI) (3-5).

O mecanismo de ação e o alto grau de ligação proteica dos AINEs são características relevantes na ocorrência de complicações e efeitos colaterais indesejáveis. Esses fármacos atuam na inibição das enzimas cicloxigenases um (COX1) e dois (COX2), que são responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em mediadores químicos importantes no processo da inflamação: prostaglandinas, histamina e bradicinina (6). A COX1 tem como função manter os níveis basais de prostaglandinas, essenciais na proteção do trato gastrointestinal contra os ácidos gástricos, na regulação do fluxo sanguíneo renal e na homeostase plaquetária. Já a COX2 é induzida e aumentada em certos processos, como a inflamação (2, 7). Os medicamentos dependentes dos níveis séricos de prostaglandinas, como anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), podem ter seu efeito terapêutico diminuído quando do uso concomitante com AINE.

Em relação à alta taxa de ligação as proteínas plasmáticas dos AINEs, fármacos com características semelhantes (sais de Lítio, Varfarina) podem competir pelos sítios de ligação. Conseqüentemente, a diminuição do nível do medicamento resultará em níveis subterapêuticos e o aumento da concentração desse em níveis tóxicos (4, 8, 9). Uma das interações mais preocupantes da clínica odontológica é, justamente, entre AINE e sais de Lítio. O Lítio é um dos medicamentos mais utilizados no tratamento de distúrbio bipolar e a interação com AINE faz com que este iniba a excreção renal do fármaco. Um acúmulo a nível tóxico de Lítio ocorre e como resultado: insuficiência

renal, gastrointestinal e toxicidade no sistema nervoso central. É altamente recomendado que o cirurgião dentista, antes de prescrever AINE a um paciente que utilize Lítio, consulte o médico responsável a fim de escolher um agente terapêutico alternativo (10).

As principais consequências do uso de AINES são as complicações no TGI e efeitos adversos renais. O uso do fármaco esgota o nível de cicloxigenases e prostaglandinas derivadas afetando a proteção do TGI. Por conseguinte, surgem sinais e sintomas como náusea, vômito, dor abdominal, úlcera e até mesmo perfurações na mucosa do estômago, duodeno, intestino delgado e cólon (1, 11-13). A nefrotoxicidade dos AINES está relacionada à inibição do efeito vasodilatador das prostaglandinas, causando vasoconstrição renal e redução da taxa de filtração glomerular. Como resultado insuficiência renal crônica e falha renal aguda podem ocorrer. Estima-se que determinados AINES aumentam em 2,5 vezes o risco de ocorrer lesão renal crônica. Assim, em pacientes com história anterior de distúrbios gastrointestinais ou disfunção renal, AINES devem ser evitados quando possível (14-16).

A necessidade de trabalhos que avaliem as prescrições farmacológicas torna-se evidente diante da quantidade de interações significativas e seus efeitos toxicológicos. Em torno de 30% das associações de AINES a outros fármacos resultam em efeitos indesejados. O Cirurgião-Dentista deve arguir o paciente sobre o uso de medicamentos e registrar a informação a fim de questionar - quando houver necessidade de prescrição de AINE - qual o melhor agente terapêutico, dose ou esquema posológico para a situação em questão (17, 18).

Diante do exposto, o presente estudo avaliou as potenciais interações entre AINES comumente prescritos em Endodontia e as medicações em uso pelos pacientes atendidos nas Clínicas Integradas III, IV e V do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria, nos anos de 2007 a 2011.

Material e Métodos

Este estudo transversal, após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (43002915.6.0000.5346), iniciou com uma coleta de dados nos prontuários odontológicos dos pacientes atendidos nas Clínicas Integradas III, IV e V do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Essas Clínicas foram selecionadas para o estudo por abranger o atendimento de pacientes com necessidades mais complexas e onde são realizados diversos procedimentos.

A amostra foi composta por todas as fichas clínicas de anamnese anexadas aos prontuários. Os critérios de elegibilidade foram:

- Utilização de prontuário padrão das Clínicas Integradas citadas;
- Apresentar em anexo o Termo de Acordo e Compromisso (TAC) assinado pelo paciente ou responsável;
- Não apresentar informações em branco;
- Ano de preenchimento no período de 2007 a 2011.

Os dados foram codificados em banco de dados no Programa Epi-Data, versão 3.1, por dois digitadores calibrados a fim de evitar erros de digitação. Foram registradas as variáveis de interesse: idade do paciente, gênero e relato de uso de medicamentos.

Para verificar a possibilidade de interações entre os AINEs e outros medicamentos foram utilizadas duas fontes bibliográficas terciárias: o livro *Drug Interaction Facts* (19), que trata especificamente sobre interações medicamentosas; e a base de dados Micromedex 2.0 (20), programa informatizado de busca de medicamentos, doenças e toxicologia em constante atualização.

As interações foram classificadas conforme o escore de significância, a gravidade, o nível de interação e o problema, ou seja, a consequência da interação. No caso de discordância entre as bases de dados quanto à classificação da interação, foi adotada a de menor gravidade (19, 20).

O escore de significância varia de um a cinco, conforme a gravidade e documentação da interação, em que:

- 1: interação grave/contraindicada e muito bem documentada;
- 2: interação importante e boa documentação;
- 3: interação moderada e documentação boa/razoável;
- 4: interação moderada e documentação razoável;
- 5: interação e documentação incertas/desconhecidas.

A gravidade pode variar de:

- Contraindicado: os medicamentos são contraindicados para uso concomitante;
- Importante: A interação pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves;
- Moderada: a interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento;
- Menor: a interação resultaria em efeitos clínicos limitados.

Nível de interação pode variar de:

- Estabelecido: comprovada a ocorrência em estudos controlados;
- Provável: muito provável, mas não comprovado clinicamente;
- Suspeito: pode ocorrer, alguns dados comprovam, mas são necessários mais estudos;
- Possível: pode ocorrer, mas dados são muito limitados;
- Improvável: não há boa evidência de efeito clínico.

As potenciais interações foram avaliadas com todos os AINEs que tem a possibilidade de interagir com os medicamentos relatados pelos pacientes, sendo que os efeitos clínicos descritos podem se desenvolver ou não de acordo com cada situação.

Após a realização do levantamento de dados, uma análise descritiva foi obtida com auxílio do *Software* SPSS 20. Foram analisados: distribuição de frequência e teste qui-quadrado para avaliar associações entre gênero, idade e relato de uso de medicamentos.

Resultados

De um total de 1862 prontuários analisados, 227 foram excluídos da amostra por não possuírem o TAC assinado pelo paciente ou responsável e 106 pela ausência da informação necessária para o estudo. A amostra resultante foi de 1529 prontuários.

As características da amostra e o relato, no momento da consulta, do uso de medicação estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Características da amostra e frequências dos pacientes que relatam o uso ou não de alguma medicação de acordo com as variáveis independentes.

Variáveis	n	(%)	Usa medicação		Não usa medicação		p
			n	(%)	n	(%)	
Gênero							0,000*
Masculino	520	(34,0)	192	(36,9)	328	(63,1)	
Feminino	1009	(66,0)	519	(51,4)	490	(48,6)	
Faixa Etária							0,000*
19 anos ou menos	99	(6,5)	19	(19,2)	80	(80,8)	
20 a 29 anos	213	(13,9)	50	(23,5)	163	(76,5)	
30 a 39 anos	269	(17,5)	92	(34,3)	176	(65,7)	
40 a 49 anos	390	(25,5)	184	(47,2)	206	(52,8)	
50 a 59 anos	352	(23,0)	204	(58,0)	148	(42,0)	
60 a 69 anos	149	(9,7)	108	(72,5)	41	(27,5)	
70 anos ou mais	58	(3,8)	54	(93,1)	4	(6,9)	

* teste qui-quadrado.

Um total de 711 pacientes relatou, na entrevista de anamnese, o uso de pelo menos um medicamento. O número de fármacos não identificados pela escrita ilegível foi de 128. Observou-se 201 princípios ativos diferentes e desses 54, potencialmente, interagiriam com AINEs. No Quadro 2 estão descritos os mais frequentes medicamentos relatados que potencialmente interagem com AINEs.

Quadro 2: Fármacos mais frequentemente relatados e as potenciais interações com AINEs.

Fármacos	n	Escore	Nível de Interação	Problema
Fluoxetina	53	2	Suspeito	Sangramento gastrointestinal
Hidroclorotiazida	47	5	Possível	Diminuição do efeito do anti-hipertensivo
Propranolol	38	2	Provável	Diminuição do efeito do anti-hipertensivo + insuficiência renal
Ácido acetilsalicílico	28	5	Possível	Diminuição do efeito do AINE e irritação gástrica
Carbonato de Lítio	20	2	Suspeito	Toxicidade do fármaco
Atenolol	18	2	Provável	Diminuição do efeito do anti-hipertensivo + insuficiência renal
Paroxetina	14	2	Suspeito	Sangramento gastrointestinal
Enalapril + Hidroclorotiazida	12	5	Possível	Diminuição do efeito do anti-hipertensivo
Hidroclorotiazida + Metoprolol	12	5	Possível	Diminuição do efeito do anti-hipertensivo
Ginkgo biloba	11	3	Provável	Sangramento gastrointestinal
Sertralina	9	2	Suspeito	Sangramento gastrointestinal
Fenitoína	8	4	Provável	Toxicidade do fármaco
Haloperidol	8	4	Possível	Toxicidade do fármaco
Clortalidona	7	5	Possível	Diminuição do efeito do anti-hipertensivo
Diclofenaco	7	1	Suspeito	Efeitos adversos gastrointestinais avançados

A presença de interações foi avaliada 1998 vezes pelo fato de alguns pacientes utilizarem mais de um medicamento concomitantemente e os resultados estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3: Presença de potenciais interações de AINEs e medicações em uso pelos pacientes.

Potenciais interações medicamentosas	n	(%)
Não se aplica, pois não usa medicamentos	944	47,2
Não houve interação com AINE	651	32,6
Potenciais interações com AINE	403	20,2

Os escores de acordo com a gravidade e a documentação da associação dos fármacos estão relatados na Figura 1. O escore dois foi o mais frequente, com 164 medicamentos potencialmente interagindo com AINEs, e se refere à gravidade importante e bem documentada da combinação dos fármacos.

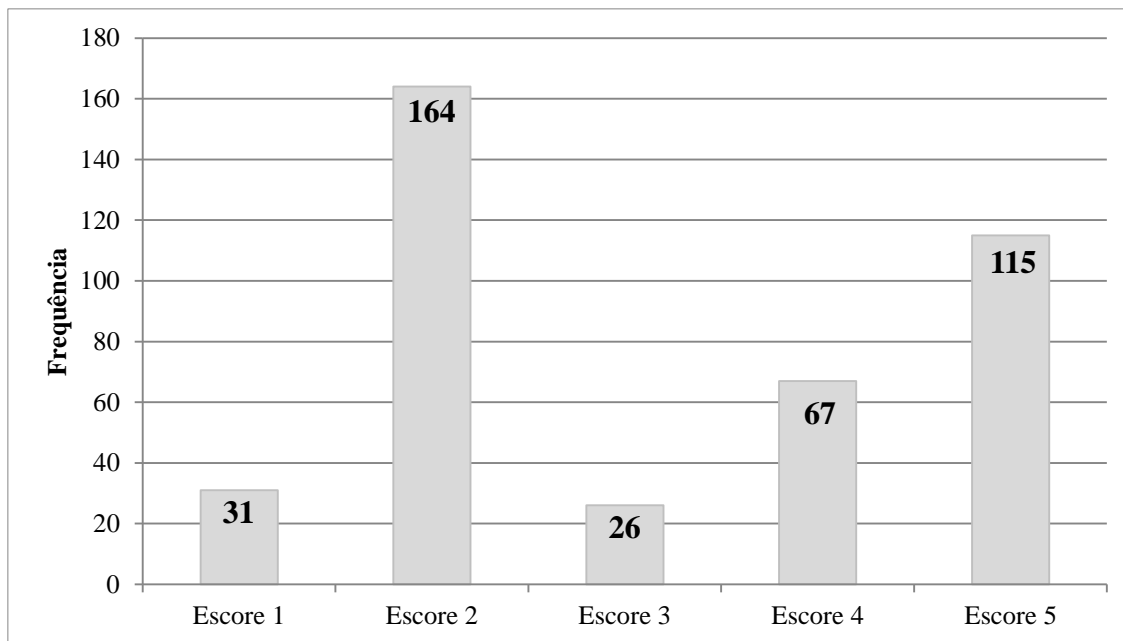


Figura 1: Frequência de escore de acordo com a gravidade e documentação das potenciais interações dos AINEs com os medicamentos em uso pelos pacientes odontológicos.

Discussão

A variedade de medicamentos descritos nos prontuários de um serviço universitário reflete a realidade do cirurgião-dentista na prática clínica. Um total de 20,2% dos medicamentos usados pelos pacientes potencialmente interagiriam caso um AINE fosse prescrito. Num estudo de 2011 (21), os autores observaram na clínica odontológica um resultado semelhante ao presente estudo (17,6%) de potencial de interação para os AINEs.

As consequências mais frequentes dessas possíveis associações farmacológicas foram: efeitos adversos gastrointestinais leves, moderados e severos, diminuição do efeito anti-hipertensivo e insuficiência renal; já bem estabelecidas na literatura como os principais efeitos negativos dos AINES (13, 22-24).

A classificação em escores permitiu visualizar a gravidade da interação e se há uma boa documentação desse fato. Um percentual de 52% foi considerado de gravidade moderada a menor (escore 3, 4 e 5), o que remete a relatar que o restante das interações (48%) seria considerado importante ou mesmo contraindicado (escore 1 e 2) se houvesse associação dos fármacos. Um estudo recente analisou as interações medicamentosas nas prescrições de atenção primária em Vitória da Conquista (BA-BRA), encontrando uma frequência de 48,9% de interações, com uma média de 0,8 interações por prescrição e os AINEs estavam entre os medicamentos mais envolvidos nessas potenciais interações (25). Em uma revisão sistemática sobre as interações farmacológica no Irã, os autores relataram que AINEs também são um dos grupos de medicamentos responsáveis pelo grande percentual no país de efeitos adversos indesejados quando são associados a outros agentes farmacológicos (26).

O perfil do paciente que procura serviço odontológico foi definido pela idade e pelo gênero. De acordo com a literatura podemos observar que além de haver uma tendência das mulheres procurarem mais o serviço odontológico do que os homens, o gênero feminino também predomina na questão de autodeclarar usar mais medicações havendo uma associação significativa entre gênero e relato de uso de fármacos (27-29). Em relação à idade, podemos considerar os idosos (mais de 60 anos segundo

Organização Mundial da Saúde) como um grupo de risco, muitas vezes pela saúde debilitada e utilização de mais de um fármaco concomitante. O número de pessoas com essa faixa etária no estudo corresponde a 13,5% (n= 207). Apesar das idades mais frequentes estarem entre 40 e 49 anos e 50 e 59 anos, especial atenção deve ser direcionada aos idosos, pois as interações medicamentosas podem manifestar problemas graves e possivelmente fatais. Uma pesquisa avaliou, em idosos noruegueses usuários crônicos de AINEs, se a prescrição de outros medicamentos potencializa os efeitos adversos dos AINEs. Os resultados mostraram que houve alta incidência de prescrição simultânea de medicamentos associados aos AINEs nessa faixa etária, aumentando a possibilidade de consequências negativas. De acordo com cada grupo de fármacos, pode-se observar que as interações ocorreram principalmente com anti-hipertensivos (59,5%), antitrombóticos (35,1%), antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (8,3%) (30).

Os medicamentos que demonstraram maior potencial de interação com AINE (Fluoxetina e Hidroclorotiazida) também foram dois dos fármacos mais frequentemente relatados no momento da consulta.

A Fluoxetina é um ISRS e quando associada a um AINE aumenta o risco de hemorragia no TGI. Numa metanálise, os autores buscaram dados na literatura a fim de investigar se o uso combinado de ISRS e AINE aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal. Os resultados demonstraram que a chance dessa complicação ocorrer é 1,73 vezes quando usado somente ISRS, 2,55 vezes quando usado somente AINE e 4,02 vezes quando da combinação dos dois medicamentos. Portanto, a associação dos dois fármacos deve ser evitada e, se necessária, os autores indicam a prescrição da dose mínima, pelo menor tempo possível (31).

O Hidroclorotiazida é da classe dos diuréticos tiazídicos e quando associado com AINE pode ter seu efeito anti-hipertensivo bloqueado. O risco é maior em idosos, afrodescendentes e pacientes hipertensos com renina baixa (19,32). Em uma revisão sistemática avaliando - através da literatura científica de 1966 a 1990 - se o uso de AINE afeta a pressão arterial, observou-se que os AINEs podem elevar a pressão arterial e antagonizar o efeito das drogas anti-hipertensivas. Foi relatado também que alguns AINEs e certos anti-hipertensivos têm mais suscetibilidade de produzir esses efeitos (33). O nível de pressão arterial pode aumentar até 5,0 mm Hg em pessoas

idosas dependendo do AINE e do papel das prostaglandinas no mecanismo de ação do anti-hipertensivo (23). Isso também é confirmado por outro estudo, em que os autores contraindicam o uso concomitante de AINEs e fármacos bloqueadores do sistema renina-angiotensina (34).

Um estudo observacional retrospectivo possui algumas limitações: dados não anotados fielmente nas fichas clínicas, viés de memória do paciente, deficiência de informações prestadas pelos pacientes sobre medicamentos. Além disso, por ser um centro de referência em atendimentos odontológicos pode concentrar pacientes com maiores necessidades de cuidados de saúde e conseqüentemente maior frequência de utilização de medicamentos. Entretanto, a partir dessa pesquisa podemos destacar a necessidade de coletar todas as informações necessárias para poder prescrever com mais segurança.

Apesar das potenciais interações medicamentosas encontradas serem possíveis apenas se um AINE - específico ou não - fosse prescrito, os resultados (perfil do paciente e medicamentos utilizados) podem ser inferidos para outras universidades públicas que tenham as mesmas características de atendimento das Clínicas Integradas analisadas. Portanto, a instituição de ensino precisa estimular e servir de modelo de organização para os alunos, principalmente no preenchimento completo dos prontuários e nas prescrições farmacológicas adequadas (35). Além disso, atenção especial deve ser dada a pacientes idosos e outros pacientes que utilizem diversos medicamentos de forma paralela.

Referências

1. JONES, R. et al. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.*, v. 121, n. 6, p. 464–474, jul. 2008.
2. LOPES, HÉLIO PEREIRA; SIQUEIRA JR, J. F. *Endodontia: Biologia e Técnica*. 3^a. ed. Rio de Janeiro, p. 775–778.
3. JONG, J. C. F. et al. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, v. 55, n. 6, p. 591–595, jun. 2003.
4. FRANCO, G. C. N. et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados ao paciente (Parte I). *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-facial*, v. 5458, n. Parte I, p. 17–27, 2006.
5. VAN ESCH, R. W.; KOOL, M. M.; VAN AS, S. NSAIDs can have adverse effects on bone healing. *Med. Hypotheses*, v. 81, n. 2, p. 343–346, ago. 2013.
6. TORABINEJAD, M.; BAKLAND, L. K. Prostaglandins: their possible role in the pathogenesis of pulpal and periapical diseases, part 2. *J. Endod.*, v. 6, n. 10, p. 733–739, out. 1980.
7. VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am. J. Med.*, v. 9343, n. 98, 1860.
8. HAAS, D. A. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics, Part III in a series. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 130, n. 3, p. 397–407, 1999.
9. BERGAMASCHI, C. DE C. et al. Interações medicamentosas: analgésicos , antiinflamatórios e antibióticos (Parte II). *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-facial*, v. 5458, n. 2, p. 9–18, 2006.
10. HERSH, E. V.; MOORE, P. A. Three Serious Drug Interactions that Every Dentist Should Know About. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, v. 36, n. 6, p. 408-416, jun. 2015.
11. LAINE, L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*, v. 120, n. 3, p. 594–606, fev. 2001.
12. VONKEMAN, H. E.; VAN DE LAAR, M. A F. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin. Arthritis Rheum.*, v. 39, n. 4, p. 294–312, mar. 2010.
13. SOSTRES, C. et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, v. 24, n. 2, p. 121–132, abr. 2010.

14. FORED, M. et al. Acetaminophen , Aspirin , and chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, v. 345, n. 25, p. 1801–1808, 2001.
15. UNGPRASERT, P. et al. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Inter. Med.*, v. 26, n. 4, p. 285–291, maio 2015.
16. NAGI, R. et al. Clinical implications of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs in oral health care-a review. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, v. 119, n. 3, p. 264–271, mar. 2015.
17. KOWALSKI, M. L.; STEVENSON, D. D. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, v. 33, n. 2, p. 135–145, maio 2013.
18. FOURNIER, J.-P. et al. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, v. 28, n. 2, p. 230–235, abr. 2014.
19. TATRO, D.S. *Drug Interaction Facts 2007*. St. Louis: Facts and Comparisons, 2007.
20. HUTCHISON, T.A.; SHAHAN, D.R.; ANDERSON, M.L. DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (v. 111 expires [31/01/15]).
21. SKAAR, D.D.; O'CONNOR, H. Potentially serious drug-drug interactions among community-dwelling older adult dental patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, v. 112, n. 2, p. 153-160, aug. 2011.
22. MASCLEE, G. M. C. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, v. 147, n. 4, p. 784–792, out. 2014.
23. KALAFUTOVA, S.; JURASKOVA, B.; VLCEK, J. The Impact of Combinations of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Anti-Hypertensive Agents on Blood Pressure. *Adv. Clin. Exp. Med.*, v. 23, n. 6, p. 993–1000, 2014.
24. UNGPRASERT, P. et al. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Intern. Med.*, v. 26, n. 4, p. 285–291, maio 2015.
25. LEÃO, D. F. L.; MOURA, C. S. DE; MEDEIROS, D. S. DE. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 19, n. 1, p. 311–318, 2014.
26. NABOVATI, E. et al. Drug-drug interactions in inpatient and outpatient settings in Iran: a systematic review of the literature. *J. Pharm. Sci.*, v. 22, n. 1, p. 52, jan. 2014.

27. HADDAD, I. et al. 1 Reasons for extraction of permanent teeth in. *Int. Dent. J.*, n. 49, p. 343–346, 1999.
28. NICHOLLS, C. A 12-year retrospective audit study of tooth loss in a general dental practice. *Br. Dent. J.*, v. 189, n. 2, p. 98–99, 2000.
29. PANDOLFI, M.; BARCELLOS, L. A.; MIOTTO, M. H. M. B. Perfil dos usuários e motivo da procura pelos serviços odontológicos das unidades de saúde de Vitória - ES. *UFES Rev. Odontol.*, v. 8, n. 2, p. 37–44, 2006.
30. VANDRAS, K. F.; SPIGSET, O.; MAHIC, M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: use and co-treatment with potentially interacting medications in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*, v. 66, p. 823-829, 2010.
31. OKA, Y. et al. Meta-analysis of the Risk of Upper Gastrointestinal Hemorrhage with Combination Therapy of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Biol. Pharm. Bull.*, v. 37, p. 947–953, jun. 2014.
32. NIGRO, D.; FORTES, Z. B. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. *Rev. Bras. Hipertens.*, v. 12, n. 2, p. 103–107, 2005.
33. JOHNSON, A. G.; NGUYEN, T. V; DAY, R. O. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? *Ann. Intern. Med.*, v. 121, n. 4, p. 289–300, 1994.
34. FOURNIER, J.-P. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v. 68, n. 11, p. 1533–1540, nov. 2012.
35. DITTERICH, R. G. et al. A importância do prontuário odontológico na clínica de graduação em Odontologia e a responsabilidade ética pela sua guarda. *Rev. Inst. Ciênc. Saúde*, v. 26, n. 1, p. 120-124, 2008.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das limitações de um estudo observacional transversal retrospectivo, as potenciais interações medicamentosas com AINE ocorreram com 20,2% dos medicamentos relatados pelos pacientes. De acordo com a gravidade e documentação, respectivamente, em 31 medicamentos seria contraindicada/importante a associação com AINE e excelente/bem documentada (score 1); em 164, importante e boa (score 2); em 26, importante/moderada e boa/razoável (score 3); em 67, moderada e razoável; e em 115 secundária/desconhecida e razoável/desconhecida. As consequências mais frequentes foram: efeito anti-hipertensivo reduzido, sangramento gastrointestinal e insuficiência renal.

Ainda nesse estudo, pode-se observar que a história médica é de fundamental importância nas prescrições medicamentosas. Apesar disso, aproximadamente 18% dos prontuários foram excluídos da amostra por negligência de informação. O correto e completo preenchimento dos prontuários são essenciais para verificarmos as situações de risco como idade avançada e medicações em uso.

Em instituições de ensino, o professor deve estar esclarecido das potenciais interações entre os medicamentos mais prescritos, a fim de instruir o aluno e evitar que consequências graves ocorram. Iniciativas educacionais voltadas para prescrições mais seguras devem ser adotadas, como por exemplo, o uso de programas informatizados a fim de analisar as potenciais interações farmacológicas.

REFERÊNCIAS

BERGAMASCHI, C. DE C. et al. Interações medicamentosas: analgésicos , antiinflamatórios e antibióticos (Parte II). **Revista de Cirurgia Traumatologia Buco-Maxilo-facial**, v. 5458, n. 2, p. 9–18, 2006.

BLIX, H. S. et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 9, p. 651–658, nov. 2004.

CARVALHO, V. A. P.; BORGATTO, A. F.; LOPES, L. C. Nível de conhecimento dos cirurgiões-dentistas de São José dos Campos sobre o uso de anti-inflamatórios não esteróides. **Ciência e Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 15, p. 1773–1782, 2010.

DITTERICH, R. G. et al. A importância do prontuário odontológico na clínica de graduação em Odontologia e a responsabilidade ética pela sua guarda. **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 26, n. 1, p. 120-124, 2008.

FORED, M. et al. ACETAMINOPHEN , ASPIRIN , AND CHRONIC RENAL FAILURE ACETAMINOPHEN , ASPIRIN , AND CHRONIC RENAL FAILURE. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 25, p. 1801–1808, 2001.

FOURNIER, J.-P. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 11, p. 1533–1540, nov. 2012.

FOURNIER, J.-P. et al. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, v. 28, n. 2, p. 230–5, abr. 2014.

FRANCO, G. C. N. et al. Interações medicamentosas: fatores relacionados ao paciente (Parte I). **Revista de Cirurgia Traumatologia Buco-Maxilo-facial**, v. 5458, n. Parte I, p. 17–27, 2006.

HAAS, D. A. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics, Part III in a series. **Journal American Dental Association**, v. 130, n. 3, p. 397–407, 1999.

HASSAN, S. et al. Lithium Toxicity in the Setting of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Medications. **Case Reports in Nephrology**, v. 2013, p. 1-2, mar. 2013.

HADDAD, I. et al. 1 Reasons for extraction of permanent teeth in. **International Dental Journal**, n. 49, p. 343–346, 1999.

HERSH, E. V.; MOORE, P. A. Three Serious Drug Interactions that Every Dentist Should Know About. **Compendium of Continuing Education in Dentistry**, v. 36, n. 6, p. 408-416, jun. 2015.

HUTCHISON, T.A.; SHAHAN, D.R.; ANDERSON, M.L. DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (v. 111 expires [31/01/15]).

JOHNSON, A. G.; NGUYEN, T. V; DAY, R. O. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? **Annals of Internal Medicine**, v. 121, n. 4, p. 289–300, 1994.

JONES, R. et al. Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The American Journal of Medicine**, v. 121, n. 6, p. 464–474, jul. 2008.

JONG, J. C. F. et al. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 55, n. 6, p. 591–595, jun. 2003.

KALAFUTOVA, S.; JURASKOVA, B.; VLCEK, J. The Impact of Combinations of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Anti-Hypertensive Agents on Blood Pressure. **Advanced Clinical Experience Medical**, v. 23, n. 6, p. 993–1000, 2014.

KOWALSKI, M. L.; STEVENSON, D. D. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 33, n. 2, p. 135–145, maio 2013.

LAINE, L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. **Gastroenterology**, v. 120, n. 3, p. 594–606, fev. 2001.

LEÃO, D. F. L.; MOURA, C. S. DE; MEDEIROS, D. S. DE. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 19, n. 1, p. 311–318, 2014.

LOPES, HÉLIO PEREIRA; SIQUEIRA JR, J. F. **Endodontia: Biologia e Técnica**. 3^a. ed. Rio de Janeiro, p. 775–778

MASCLEE, G. M. C. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. **Gastroenterology**, v. 147, n. 4, p. 784–792, out. 2014.

MICKEL, A. K. et al. An analysis of current analgesic preferences for endodontic pain management. **Journal of Endodontics**, v. 32, n. 12, p. 1146–1154, dez. 2006.

NABOVATI, E. et al. Drug-drug interactions in inpatient and outpatient settings in Iran: a systematic review of the literature. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 1, p. 52, jan. 2014.

NAGI, R. et al. Clinical implications of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs in oral health care—a review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 119, n. 3, p. 264–271, mar. 2015.

NICHOLLS, C. A 12-year retrospective audit study of tooth loss in a general dental practice. **British Dental Journal**, v. 189, n. 2, p. 98–99, 2000.

NIGRO, D.; FORTES, Z. B. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n. 2, p. 103–107, 2005.

OKA, Y. et al. Meta-analysis of the Risk of Upper Gastrointestinal Hemorrhage with Combination Therapy of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 37, p. 947–953, jun. 2014.

PANDOLFI, M.; BARCELLOS, L. A.; MIOTTO, M. H. M. B. Perfil dos usuários e motivo da procura pelos serviços odontológicos das unidades de saúde de Vitória - ES. **UFES Revista de Odontologia**, v. 8, n. 2, p. 37–44, 2006.

PINHEIRO, R. M.; WANNMACHER, L. Uso racional de anti-inflamatórios. **Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados**, p. 41-50, 2012.

SKAAR, D.D.; O'CONNOR, H. Potentially serious drug-drug interactions among community-dwelling older adult dental patients. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.**, v. 112, n. 2, p. 153-160, aug. 2011.

SOSTRES, C. et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. **Best Practice and Research. Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 2, p. 121–132, abr. 2010.

TATRO, D.S. **Drug Interaction Facts 2007**. St.Louis: Facts and Comparisons, 2007.

TORABINEJAD, M.; BAKLAND, L. K. Prostaglandins: their possible role in the pathogenesis of pulpal and periapical diseases, part 2. **Journal of Endodontics**, v. 6, n. 10, p. 733–739, out. 1980.

UNGPRASERT, P. et al. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **European Journal of Internal Medicine**, v. 26, n. 4, p. 285–291, maio 2015.

VAN ESCH, R. W.; KOOL, M. M.; VAN AS, S. NSAIDs can have adverse effects on bone healing. **Medical Hypotheses**, v. 81, n. 2, p. 343–346, ago. 2013.

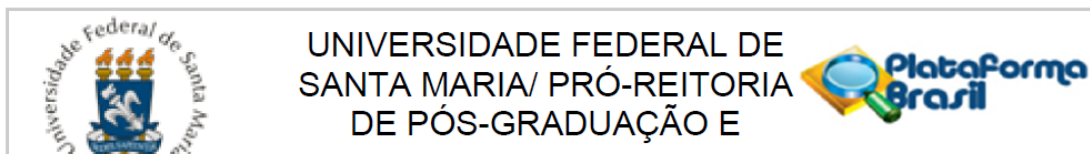
VANDRAS, K. F.; SPIGSET, O.; MAHIC, M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: use and co-treatment with potentially interacting medications in the elderly. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 66, p. 823-829, 2010.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. **The American Journal of Medicine**, v. 9343, n. 98, 1860.

VONKEMAN, H. E.; VAN DE LAAR, M. A F. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 39, n. 4, p. 294–312, mar. 2010.

ANEXOS

Anexo A - Carta de submissão e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA MARIA/ PRÓ-REITORIA
DE PÓS-GRADUAÇÃO E

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DAS POSSÍVEIS INTERAÇÕES DOS MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO COM AINES PRESCRITOS EM ENDODONTIA

Pesquisador: Marcia da Silva Schmitz

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 43002915.6.0000.5346

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Maria/ Pró-Reitoria de Pós-Graduação e

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.043.823

Data da Relatoria: 12/05/2015

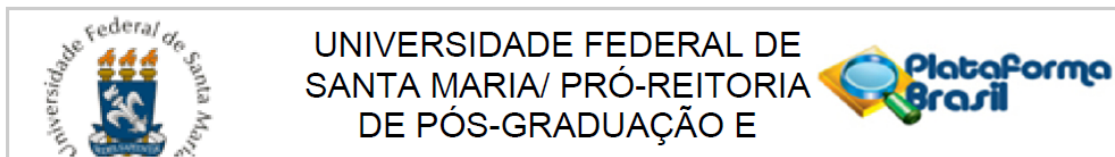
Apresentação do Projeto:

O projeto corresponde a uma dissertação de mestrado vinculada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são recursos farmacológicos auxiliares comumente prescritos por endodontistas no manejo da dor dentária pré e pós-operatória. Efeitos adversos podem surgir pelo uso indiscriminado dos AINEs e pelas interações com alguns medicamentos de uso contínuo. O objetivo desse projeto de pesquisa é avaliar as possíveis interações medicamentosas entre AINEs comumente ministrados em Endodontia e as medicações de uso contínuo, além do risco da prescrição dos AINEs em determinadas situações sistêmicas dos pacientes atendidos nas Clínicas Integradas III, IV e V do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria-RS nos anos de 2007 a 2014.

Para isso será realizado um estudo observacional transversal de natureza retrospectiva, onde serão avaliadas todas as fichas de anamnese completadas nas Clínicas Integradas III, IV e V, do Curso de Odontologia da UFSM, entre os anos de 2007 e 2014, contanto que, presente em anexo o Termo de Acordo e Compromisso assinado pelo paciente ou responsável.

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar
Bairro: Camobi **CEP:** 97.105-970
UF: RS **Município:** SANTA MARIA
Telefone: (55)3220-9362 **E-mail:** cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.043.823

Os dados serão reunidos e codificados em banco de dados no Programa Epi-Data, versão 3.1, por dois digitadores calibrados e a análise estatística será realizada com o auxílio do Software SPSS for Windows.

Projeto apresenta orçamento, sendo que as despesas serão cobertas pelos pesquisadores.

Cronograma foi reapresentado e a coleta de dados prevista para data posterior a aprovação do projeto.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: verificar e discutir sobre as possíveis interações medicamentosas entre AINES comumente ministrados em Endodontia e as medicações de uso contínuo dos pacientes atendidos nas Clínicas Integradas III, IV e V do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria-RS nos anos de 2007 a 2011. Além disso, analisar em quais pacientes estaria contraindicado o uso de AINES por distúrbios sistêmicos.

Objetivos secundários:

- Estabelecer a frequência de uso de medicamentos sistêmicos pelos pacientes atendidos nas Clínicas Integradas III, IV e V do Curso de Odontologia da UFSM.
- Identificar os medicamentos sistêmicos usados pelos pacientes antes da procura de serviço odontológico.
- Verificar a possível interação entre os medicamentos de uso contínuo e os AINES prescritos em Endodontia.
- Analisar o risco de prescrição dos AINES em determinadas situações sistêmicas.

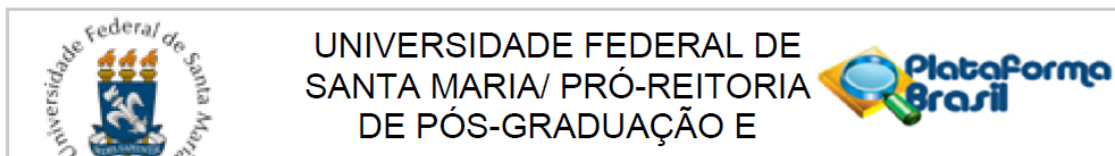
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: não haverá risco ao paciente durante a coleta de dados nas fichas de anamnese, pois a identificação do mesmo não será revelada.

Considera-se aceitável uma vez que os dados serão coletados de prontuários.

Benefícios: o estudo trará benefícios aos estudantes do Curso de Odontologia da UFSM a partir do

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar
Bairro: Camobi CEP: 97.105-970
UF: RS Município: SANTA MARIA
Telefone: (55)3220-9362 E-mail: cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.043.823

conhecimento sobre as possíveis interações entre medicamentos de uso contínuo, as doenças sistêmicas e os anti-inflamatórios, prescritos pelo cirurgião-dentista, que podem surgir durante um atendimento odontológico. Os pacientes atendidos na instituição serão beneficiados com um menor risco de efeitos adversos a partir da escolha correta dos medicamentos prescritos pelos graduandos.

Os benefícios serão indiretos e estão adequadamente descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é interessante uma vez que discutir prescrições e prevenir interações medicamentosas é fundamental para garantir a saúde do paciente. Quando se trata de uma instituição de ensino esta questão é ainda mais importante uma vez que este conhecimento precisa fazer parte da formação profissional. Sendo assim, o tema é relevante e a pesquisa tem importante contribuição a fazer.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

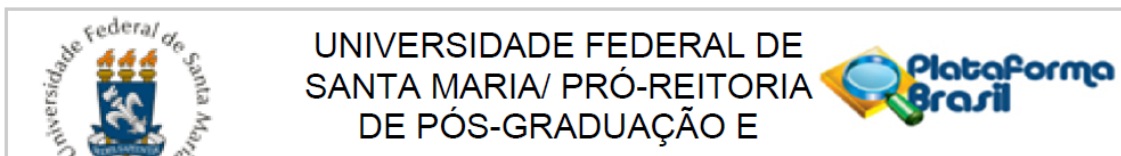
Registro no GAP, folha de rosto, Termo de Confidencialidade e autorização institucional estão apresentados de maneira adequada.

Pesquisadores propõe dispensa de TCLE e justificam da seguinte forma:

"O projeto intitulado ESTUDO DAS POSSÍVEIS INTERAÇÕES DOS MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO COM ANES PRESCRITOS EM ENDODONTIA e um estudo observacional retrospectivo e, portanto, não intervencionista e que dispensa a coleta de informação direta com o sujeito de pesquisa. As razões para solicitação da isenção do TCLE são enumeradas abaixo:

1. Levantamento retrospectivo de dados em prontuários, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente;
2. Não há riscos físicos e/ou biológicos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional;
3. População de estudo eventualmente sem seguimento na instituição no presente (pacientes de outras localidades ou falecidos);
4. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes é garantida pelo pesquisador principal e pelos outros pesquisadores envolvidos no levantamento e guarda dos dados: os pacientes serão identificados apenas através de iniciais e números de registro que servem apenas para validar a individualidade da informação. Esses dados não serão objetos de análise.

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar
Bairro: Camobi **CEP:** 97.105-970
UF: RS **Município:** SANTA MARIA
Telefone: (55)3220-9362 **E-mail:** cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.043.823

Por esses motivos e como o uso e destinação dos dados coletados durante este projeto de pesquisa estão descritos no mesmo, solicitamos a dispensa do referido documento."

A justificativa é aceitável e coerente.

Recomendações:

Veja no site do CEP - <http://coral.ufsm.br/cep> - na aba "orientações gerais", modelos e orientações para apresentação dos documentos. Acompanhe as orientações disponíveis, evite pendências e agilize a tramitação do seu projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto e seus documentos como reapresentados pode ser aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SANTA MARIA, 30 de Abril de 2015

Assinado por:
CLAUDEMIR DE QUADROS
(Coordenador)

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar
Bairro: Camobi **CEP:** 97.105-970
UF: RS **Município:** SANTA MARIA
Telefone: (55)3220-9362 **E-mail:** cep.ufsm@gmail.com

Anexo B - Normas para publicação no periódico *Journal of Endodontics*

Guidelines for Publishing Papers in the JOE

Writing an effective article is a challenging assignment. The following guidelines are provided to assist authors in submitting manuscripts.

The *JOE* publishes original and review articles related to the scientific and applied aspects of endodontics. Moreover, the *JOE* has a diverse readership that includes full-time clinicians, full-time academicians, residents, students and scientists. Effective communication with this diverse readership requires careful attention to writing style.

General Points on Composition

Organization of Original Research Manuscripts

Manuscripts Category Classifications and Requirements

Available Resources

1. General Points on Composition

1. Authors are strongly encouraged to analyze their final draft with both software (e.g., spelling and grammar programs) and colleagues who have expertise in English grammar. References listed at the end of this section provide a more extensive review of rules of English grammar and guidelines for writing a scientific article. Always remember that clarity is the most important feature of scientific writing. Scientific articles must be clear and precise in their content and concise in their delivery since their purpose is to inform the reader. The Editor reserves the right to edit all manuscripts or to reject those manuscripts that lack clarity or precision, or have unacceptable grammar or syntax. The following list represents common errors in manuscripts submitted to the *JOE*:
2. The paragraph is the ideal unit of organization. Paragraphs typically start with an introductory sentence that is followed by sentences that describe additional detail or examples. The last sentence of the paragraph provides conclusions and forms a transition to the next paragraph. Common problems include one-sentence paragraphs, sentences that do not develop the theme of the paragraph (see also section "c" below), or sentences with little to no transition within a paragraph.
3. Keep to the point. The subject of the sentence should support the subject of the paragraph. For example, the introduction of authors' names in a sentence changes the subject and lengthens the text. In a paragraph on sodium hypochlorite, the sentence, "In 1983, Langeland et al., reported that sodium hypochlorite acts as a lubricating factor during instrumentation and helps to flush debris from the root canals" can be edited to: "Sodium hypochlorite acts as a lubricant during instrumentation and as a vehicle for flushing the generated debris (Langeland et al., 1983)." In this example, the paragraph's subject is sodium hypochlorite and sentences should focus on this subject.
4. Sentences are stronger when written in the active voice, *i.e.*, the subject performs the action. Passive sentences are identified by the use of passive verbs such as "was," "were," "could," etc. For example: "Dexamethasone was found in this study to be a factor that was associated with reduced inflammation," can be edited to: "Our results demonstrated that dexamethasone reduced inflammation." Sentences written in a direct and active voice are generally more powerful and shorter than sentences written in the passive voice.
5. Reduce verbiage. Short sentences are easier to understand. The inclusion of unnecessary words is often associated with the use of a passive voice, a lack of focus or run-on sentences. This is not to imply that all sentences need be short or even the same length. Indeed, variation in sentence structure and length often helps to maintain reader interest. However, make all words count. A more formal way of stating this point is that the use of subordinate clauses adds variety and information when constructing a paragraph. (This section was written deliberately with sentences of varying length to illustrate this point.)
6. Use parallel construction to express related ideas. For example, the sentence, "Formerly, endodontics was taught by hand instrumentation, while now rotary instrumentation is the common method," can be edited to "Formerly, endodontics was taught using hand instrumentation; now it is commonly taught using rotary instrumentation." The use of parallel construction in sentences simply means that similar ideas are expressed in similar ways, and this helps the reader recognize that the ideas are related.
7. Keep modifying phrases close to the word that they modify. This is a common problem in complex sentences that may confuse the reader. For example, the statement, "Accordingly, when conclusions are drawn from the results of this study, caution must be used," can be edited to "Caution must be used when conclusions are drawn from the results of this study."

8. To summarize these points, effective sentences are clear and precise, and often are short, simple and focused on one key point that supports the paragraph's theme.
9. Authors should be aware that the JOE uses iThenticate, plagiarism detection software, to assure originality and integrity of material published in the *Journal*. The use of copied sentences, even when present within quotation marks, is highly discouraged. Instead, the information of the original research should be expressed by new manuscript author's own words, and a proper citation given at the end of the sentence. Plagiarism will not be tolerated and manuscripts will be rejected, or papers withdrawn after publication based on unethical actions by the authors. In addition, authors may be sanctioned for future publication.

2. Organization of Original Research Manuscripts

Please Note: All abstracts should be organized into sections that start with a one-word title (in bold), i.e., *Introduction, Methods, Results, Conclusions, etc.*, and should not exceed more than 250 words in length.

1. **Title Page:** The title should describe the major emphasis of the paper. It should be as short as possible without loss of clarity. Remember that the title is your advertising billboard—it represents your major opportunity to solicit readers to spend the time to read your paper. It is best not to use abbreviations in the title since this may lead to imprecise coding by electronic citation programs such as PubMed (e.g., use "sodium hypochlorite" rather than NaOCl). The author list must conform to published standards on authorship (see authorship criteria in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals at www.icmje.org). The manuscript title, name and address (including email) of one author designated as the corresponding author. This author will be responsible for editing proofs and ordering reprints when applicable. The contribution of each author should also be highlighted in the cover letter.
2. **Abstract:** The abstract should concisely describe the purpose of the study, the hypothesis, methods, major findings and conclusions. The abstract should describe the new contributions made by this study. The word limitations (250 words) and the wide distribution of the abstract (e.g., PubMed) make this section challenging to write clearly. This section often is written last by many authors since they can draw on the rest of the manuscript. Write the abstract in past tense since the study has been completed. Three to ten keywords should be listed below the abstract.
3. **Introduction:** The introduction should briefly review the pertinent literature in order to identify the gap in knowledge that the study is intended to address and the limitations of previous studies in the area. The purpose of the study, the tested hypothesis and its scope should be clearly described. Authors should realize that this section of the paper is their primary opportunity to establish communication with the diverse readership of the JOE. Readers who are not expert in the topic of the manuscript are likely to skip the paper if the introduction fails to succinctly summarize the gap in knowledge that the study addresses. It is important to note that many successful manuscripts require no more than a few paragraphs to accomplish these goals. Therefore, authors should refrain from performing extensive review of the literature, and discussing the results of the study in this section.
4. **Materials and Methods:** The objective of the materials and methods section is to permit other investigators to repeat your experiments. The four components to this section are the detailed description of the materials used and their components, the experimental design, the procedures employed, and the statistical tests used to analyze the results. The vast majority of manuscripts should cite prior studies using similar methods and succinctly describe the essential aspects used in the present study. Thus, the reader should still be able to understand the method used in the experimental approach and concentration of the main reagents (e.g., antibodies, drugs, etc.) even when citing a previously published method. The inclusion of a "methods figure" will be rejected unless the procedure is novel and requires an illustration for comprehension. If the method is novel, then the authors should carefully describe the method and include validation experiments. If the study utilized a **commercial product**, the manuscript must state that they either followed manufacturer's protocol or specify any changes made to the protocol. If the study used an *in vitro* model to simulate a clinical outcome, the authors must describe experiments made to validate the model, or previous literature that proved the clinical relevance of the model. Studies on **humans** must conform to the Helsinki Declaration of 1975 and state that the institutional IRB/equivalent committee(s) approved the protocol and that informed consent was obtained after the risks and benefits of participation were described to the subjects or patients recruited. Studies involving **animals** must state that the institutional animal care and use committee approved the protocol. The statistical analysis section should describe which tests were used to analyze which dependent measures; p-values should be specified. Additional details may include randomization scheme, stratification (if any), power analysis as a basis for sample size computation, drop-outs from clinical trials, the effects of important confounding variables, and bivariate versus multivariate analysis.
5. **Results:** Only experimental results are appropriate in this section (i.e., neither methods, discussion, nor conclusions should be in this section). Include only those data that are critical for the study, as defined by the aim(s). Do not include all available data without justification; any repetitive findings will be rejected from publication. All Figures, Charts and Tables should be described in their order of numbering with a brief description of the major findings. Author may consider the use of supplemental figures, tables or video clips that will be published online. Supplemental material is often used to provide additional information or control experiments that support the results section (e.g., microarray data).
6. **Figures:** There are two general types of figures. The first type of figures includes photographs, radiographs or micrographs. Include only essential figures, and even if essential, the use of composite figures containing several panels of photographs is encouraged. For example, most photo-, radio- or micrographs take up one column-width, or about 185 mm wide X 185 mm tall. If instead, you construct a two columns-width figure (i.e., about 175 mm wide X 125 mm high when published in the JOE), you

would be able to place about 12 panels of photomicrographs (or radiographs, etc.) as an array of four columns across and three rows down (with each panel about 40 X 40 mm). This will require some editing to emphasize the most important feature of each photomicrograph, but it greatly increases the total number of illustrations that you can present in your paper. Remember that each panel must be clearly identified with a letter (e.g., "A," "B," etc.), in order for the reader to understand each individual panel. Several nice examples of composite figures are seen in recent articles by Jeger et al (J Endod 2012;38:884–888); Olivieri et al., (J Endod 2012;38:1007 1011); Tsai et al (J Endod 2012;38:965–970). Please note that color figures may be published at no cost to the authors and authors are encouraged to use color to enhance the value of the illustration. Please note that a multipanel, composite figure only counts as one figure when considering the total number of figures in a manuscript (see section 3, below, for maximum number of allowable figures).

The second type of figures are graphs (*i.e.*, line drawings including bar graphs) that plot a dependent measure (on the Y axis) as a function of an independent measure (usually plotted on the X axis). Examples include a graph depicting pain scores over time, etc. Graphs should be used when the overall trend of the results are more important than the exact numerical values of the results. For example, a graph is a convenient way of reporting that an ibuprofen-treated group reported less pain than a placebo group over the first 24 hours, but was the same as the placebo group for the next 96 hours. In this case, the trend of the results is the primary finding; the actual pain scores are not as critical as the relative differences between the NSAID and placebo groups.

7. **Tables:** Tables are appropriate when it is critical to present exact numerical values. However, not all results need be placed in either a table or figure. For example, the following table may not be necessary:

% NaOCl	N/Group	% Inhibition of Growth
0.001	5	0
0.003	5	0
0.01	5	0
0.03	5	0
0.1	5	100
0.3	5	100
1	5	100
3	5	100

Instead, the results could simply state that there was no inhibition of growth from 0.001-0.03% NaOCl, and a 100% inhibition of growth from 0.03-3% NaOCl (N=5/group). Similarly, if the results are not significant, then it is probably not necessary to include the results in either a table or as a figure. These and many other suggestions on figure and table construction are described in additional detail in Day (1998).

8. **Discussion:** This section should be used to interpret and explain the results. Both the strengths and weaknesses of the observations should be discussed. How do these findings compare to the published literature? What are the clinical implications? Although this last section might be tentative given the nature of a particular study, the authors should realize that even preliminary clinical implications might have value for the clinical readership. Ideally, a review of the potential clinical significance is the last section of the discussion. What are the major conclusions of the study? How does the data support these conclusions
9. **Acknowledgments:** All authors must affirm that they have no financial affiliation (*e.g.*, employment, direct payment, stock holdings, retainers, consultantships, patent licensing arrangements or honoraria), or involvement with any commercial organization with direct financial interest in the subject or materials discussed in this manuscript, nor have any such arrangements existed in the past three years. Any other potential conflict of interest should be disclosed. Any author for whom this statement is not true must append a paragraph to the manuscript that fully discloses any financial or other interest that poses a conflict. Likewise the sources and correct attributions of all other grants, contracts or donations that funded the study must be disclosed
10. **References:** The reference style follows Index Medicus and can be easily learned from reading past issues of the *JOE*. The *JOE* uses the Vancouver reference style, which can be found in most citation management software products. Citations are placed in parentheses at the end of a sentence or at the end of a clause that requires a literature citation. Do not use superscript for references. Original reports are limited to 35 references. There are no limits in the number of references for review articles.
3. **Manuscripts Category Classifications and Requirements**

Manuscripts submitted to the *JOE* must fall into one of the following categories. The abstracts for all these categories would have a maximum word count of 250 words:

1. CONSORT Randomized Clinical Trial-Manuscripts in this category must strictly adhere to the Consolidated Standards of

Reporting Trials-CONSORT- minimum guidelines for the publication of randomized clinical trials. These guidelines can be found at www.consort-statement.org/. These manuscripts have a limit of 3,500 words, [including abstract, introduction, materials and methods, results, discussion and acknowledgments; excluding figure legends and references]. In addition, there is a limit of a total of 4 figures and 4 tables*.

2. Review Article-Manuscripts in this category are either narrative articles, or systematic reviews/meta-analyses. Case report/Clinical Technique articles even when followed by extensive review of the literature will should be categorized as "Case Report/Clinical Technique". These manuscripts have a limit of 3,500 words, [including abstract, introduction, discussion and acknowledgments; excluding figure legends and references]. In addition, there is a limit of a total of 4 figures and 4 tables*.
3. Clinical Research (e.g., prospective or retrospective studies on patients or patient records, or research on biopsies, excluding the use of human teeth for technique studies). These manuscripts have a limit of 3,500 words [including abstract, introduction, materials and methods, results, discussion and acknowledgments; excluding figure legends and references]. In addition, there is a limit of a total of 4 figures and 4 tables*.
4. Basic Research Biology (animal or culture studies on biological research on physiology, development, stem cell differentiation, inflammation or pathology). Manuscripts that have a primary focus on biology should be submitted in this category while manuscripts that have a primary focus on materials should be submitted in the Basic Research Technology category. For example, a study on cytotoxicity of a material should be submitted in the Basic Research Technology category, even if it was performed in animals with histological analyses. These manuscripts have a limit of 2,500 words [including abstract, introduction, materials and methods, results, discussion and acknowledgments; excluding figure legends and references]. In addition, there is a limit of a total of 4 figures or 4 tables*.
5. Basic Research Technology (Manuscripts submitted in this category focus primarily on research related to techniques and materials used, or with potential clinical use, in endodontics). These manuscripts have a limit of 2,500 words [including abstract, introduction, materials and methods, results, discussion and acknowledgments; excluding figure legends and references]. In addition, there is a limit of a total of 3 figures and tables*.
6. Case Report/Clinical Technique (e.g., report of an unusual clinical case or the use of cutting-edge technology in a clinical case). These manuscripts have a limit of 2,500 words [including abstract, introduction, materials and methods, results, discussion and acknowledgments; excluding figure legends and references]. In addition, there is a limit of a total of 4 figures or tables*.

* Figures, if submitted as multipanel figures must not exceed 1 page length. Manuscripts submitted with more than the allowed number of figures or tables will require approval of the JOE Editor or associate editors. If you are not sure whether your manuscript falls within one of the categories above, or would like to request preapproval for submission of additional figures please contact the Editor by email at jendodontics@uthscsa.edu.

Importantly, adhering to the general writing methods described in these guidelines (and in the resources listed below) will help to reduce the size of the manuscript while maintaining its focus and significance. Authors are encouraged to focus on only the essential aspects of the study and to avoid inclusion of extraneous text and figures. The Editor may reject manuscripts that exceed these limitations.

Available Resources:

Strunk W, White EB. *The Elements of Style*. Allyn & Bacon, 4th ed, 2000, ISBN 020530902X.

Day R. *How to Write and Publish a Scientific Paper*. Oryx Press, 5th ed. 1998. ISBN 1-57356-164-9.

Woods G. *English Grammar for Dummies*. Hungry Minds:NY, 2001 (an entertaining review of grammar).

Alley M. *The Craft of Scientific Writing*. Springer, 3rd edition 1996 SBN 0-387-94766-3.

Alley M. *The Craft of Editing*. Springer, 2000 SBN 0-387-98964-1.