



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

NATHÁLIA EVELYN DA SILVA MACHADO

**INFLUÊNCIA DE MEDICAMENTOS ANTIALÉRGICOS USADOS
SISTEMICAMENTE NO PROCESSO DE REABSORÇÃO RADICULAR EM
DENTES REIMPLANTADOS TARDIAMENTE: ESTUDO EM RATOS**

Presidente Prudente - SP
2019

NATHÁLIA EVELYN DA SILVA MACHADO

**INFLUÊNCIA DE MEDICAMENTOS ANTIALÉRGICOS USADOS
SISTEMICAMENTE NO PROCESSO DE REABSORÇÃO RADICULAR EM
DENTES REIMPLANTADOS TARDIAMENTE: ESTUDO EM RATOS**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestrado – Área de concentração: Clínica Odontológica.

Orientadora:
Prof^a Dr^a Graziela Garrido Mori Panucci

D74
M149i

Machado, Nathália Evelyn da Silva.

Influência de medicamentos antialérgicos usados sistemicamente no processo de reabsorção radicular em dentes reimplantados tardiamente: estudo em ratos \ Nathália Evelyn da Silva Machado. – Presidente Prudente, 2019.

58 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente, SP, 2019.

Bibliografia.

Orientador: Graziela Garrido Mori Panucci

1. Anti-alérgicos. 2. Reabsorção da Raiz. 3. Reimplante Dentário. I. Título.

NATHÁLIA EVELYN DA SILVA MACHADO

**INFLUÊNCIA DE MEDICAMENTOS ANTIALÉRGICOS USADOS
SISTEMICAMENTE NO PROCESSO DE REABSORÇÃO RADICULAR EM
DENTES REIMPLANTADOS TARDIAMENTE: ESTUDO EM RATOS**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestrado – Área de concentração: Clínica Odontológica.

Presidente Prudente, 04 de fevereiro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Graziela Garrido Mori Panucci
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Profª. Drª. Christine Men Martins
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. Luciano Tavares Ângelo Cintra
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho – Unesp
Araçatuba –S P

DEDICATÓRIA

DEUS

“Não foi eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar.” (Josué 1:9)

*Por todas as vezes que me senti fraca, abatida e sem forças,
Tu me acolheu em Teus braços, renovou a minha Fé e me deu coragem para continuar.*

FAMÍLIA

*Aos meus pais Jaqueline e Danilo, Orlando e Andréa, e meus avós Maria Amélia,
Guilhermina e José por toda paciência e amor ao longo desses anos,
pela compreensão nas minhas ausências e todo apoio e palavras de ânimo quando o medo e a
insegurança me seguia.*

Obrigada pelas alegrias compartilhadas nos almoços de domingo.

A minha Irmã LARA, que é a minha maior força para não desistir de lutar.

Sempre me dizendo: Fique calma, vai dar tudo certo!

Aos meus tios e primos por todas as palavras de incentivo.

*Ao meu primo e Mestre Murilo Chuba Rodrigues que em nenhum momento me disse que seria
fácil, mas sim que valeria a pena.*

*Aos meus primos-pais Ricardo e Renata Machado que sempre acreditaram no meu potencial
e me incentivaram a estudar.*

AGRADECIMENTOS

ANA, BIANCA, LUANA, MARIANE E RAFAELA

Minhas eternas amigas, obrigada por sempre estarem presentes mesmo que fosse ausente fisicamente, e com apenas uma mensagem de ânimo, uma ligação ou uma tarde de boas risadas.

Obrigada pelas alegrias compartilhadas, obrigada por entenderem á minha ausência e mesmo assim se fazer presente em pensamento e oração.

EVELYN, GEOVANA, LORENA, RAQUEL

Minhas amigas da graduação para a vida, obrigada por todo tempo de aprendizado que estiveram do meu lado.

Agradeço a Deus por vocês existirem e fazer parte da minha caminhada. Por entenderem minhas desculpas na ausência dos nossos encontros e baladas.

ANDRESSA, BIANCA, TAYNARA, YARA

Me faltam palavras! Obrigada por embarcarem em mais uma etapa de nossas vidas e por escolherem estar do meu lado.

Obrigada pelas conversas e incentivos mesmo quando queríamos dar as mãos e viajar para outro país. Obrigada por todo conhecimento e tempo que proporcionaram para me ajudar, pelas viagens até Araçatuba e intermináveis imunoistoquímicas, pelas horas extras no laboratório, pelos cafés da tarde e jogar conversa fora com o Bruno, pela cervejinha no bar da esquina, pelo congresso de Bauru no quarto quádruplo, pelo aniversário duplo e despedida de solteira da Tay, pela disputa pelo microscópio, pelas lágrimas, stress das aulas e, pelas alegrias desses e tantos outros momentos que estávamos juntas; sem vocês não teria chegado até aqui.

Obrigada por chegarem e ficarem na minha vida.

SORRANA E YARA LEBEDENCO

Obrigada pelas orações e por serem luz quando eu estava perdida em todos os aspectos. Sou extremamente agradecida a Deus pela vidas de vocês. Amo vocês!!!

PROF^a DR^a GRAZIELA GARRIDO MORI PANUCCI

Pela oportunidade da realização deste trabalho, por despertar o desejo de ser docente desde a graduação.

Por sempre estar disposta a me ajudar, por toda paciência, carinho e amor a cada ensinamento. Por cada palavra nos momentos de desânimo e por não me deixar desistir.

Por cada bronca, por cada vez que leu e corrigiu cuidadosamente esse trabalho, pelos vídeos e áudio auto-explicativos, por cada passo que me ajudou a dar pra eu conseguir chegar até aqui, por não medir esforços para me ajudar, pela acolhida em sua casa para as correções e café da tarde

Obrigada por estar mais que presente em cada fase desse sonho e sonhá-lo junto comigo.

Obrigada por fazer parte da minha história, onde plantamos as sementinhas e já estamos vendo os frutos dessa dedicação e amor.

PROF^a DR^a CAROLINA DOS SANTOS SANTINONI

Carol, obrigada por me proporcionar desfrutar um pouquinho dos seus conhecimentos, sabedoria e da pessoa maravilhosa que és.

Sempre disposta a nos ajudar, responder as nossas mensagens e estar prontamente para o que der e vier. Obrigada pelo incentivo e contribuição para que tudo saísse perfeito.

PROF^o DR^o DANILO LOUZADA DE OLIVEIRA

Professor, obrigada por toda ajuda, conhecimento e habilidade que me foi passada.

Obrigada pelo carinho e incentivo que dispensou em mim; e pela contribuição para realização desse trabalho.

PROF^a DR^a CHRISTINE MEN MARTINS

Professora, obrigada por cada palavra, por cada momento, por cada conversa, por cada incentivo, e além de tudo, por estar sempre do meu lado tornando os meus sonhos realidade, e por não me fazer desistir. Como já me disse: a jornada não é e não ficará mais fácil, mas com persistência em nossos objetivos alcançaremos o sucesso.

Obrigada pela pessoa que és, e principalmente por me deixar conhecer e usufruir dos seus conhecimentos e amor.

A cada um de vocês, que direta ou indiretamente me ajudaram na realização deste trabalho, todo meu carinho e agradecimentos:

Alexander Dantas, Alexandre, Mariana e Talitha (Laboratório de Patologia), Alice e Izaura Mendes, André Miranda, Biotério da Unoeste, Bruno (Laboratório de pesquisa – Odonto), Célula 17, Edilson Ervolino, Edvaldo (laboratório de substâncias), Elton Almeida, Ericke Mucke, Fabiola Azevedo, Gabriella Bodini, Graciele e Lucas (Biotério Unoeste), Heitor Ceolin, Henrique Banci, Kaine Santos, Laura Chuba, Lucas Cavalcante, Lucas Deszo, Lucas Mendes, Nelson Júnior, Marcos Rodrigues, Murilo Carmo (Pega o ratooo!), Pastor Osnir e Luma, Paulinho e Fátima, Professores do Programa de Mestrado em Odontologia, Programa de Pós-graduação em Odontologia, Raisia Andrade, Raphael Vilela, Rosana Leal do Prado, Tamires Barbosa, Thais Akemi, Vanderlei (Katatau), Wellington (Tu), Yara Siqueira Lebedenco e família.

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram
conquistadas do que parecia ser impossível.”*

Charles Chaplin

RESUMO

Influência de medicamentos antialérgicos usados sistemicamente no processo de reabsorção radicular em dentes reimplantados tardiamente: estudo em ratos

Introdução/Objetivo: Alguns medicamentos com ação antialérgica podem atuar sobre o processo reabsortivo ósseo. Devido a semelhança entre a reabsorção óssea e radicular, pode-se inferir que medicamentos que controlam a primeira possam interferir na segunda. Assim, o objetivo deste trabalho foi analisar a ação de medicamentos antialérgicos usados sistemicamente sobre o processo de reabsorção radicular de dentes reimplantados tardiamente. **Material e Métodos:** Foram utilizados 32 incisivos superiores direitos de ratos, os quais foram extraídos e reimplantados tardiamente, segundo o protocolo da Associação Internacional de Traumatismo Dentário (IADT); na sequência, eles foram divididos em quatro grupos: nos grupos DEX, Q e MO, os animais foram tratados sistemicamente com glicocorticosteroide, Quercetin e Montelukaste de sódio respectivamente, sendo que no grupo C nenhuma medicação sistêmica experimental foi utilizada. Após 60 dias, os animais foram eutanaziados e as peças processadas para análise microscópica, morfométrica e imunoistoquímica dos eventos reabsortivos presentes na superfície radicular e no espaço do ligamento periodontal. Considerou-se grau de significância de 5% para a análise estatística. **Resultados:** Ao analisar a reabsorção radicular, seja inflamatória ou por substituição e a presença de TRAP, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Ao considerar os eventos presentes no espaço do ligamento periodontal, não houve diferença significativa entre os grupos para os seguintes achados: ligamento periodontal reinserido, tecido conjuntivo disposto de forma paralela à raiz e macrófagos dos tipos 1 e 2; observou-se diferença entre os grupos Q e MO para a anquilose dentária e para o tecido conjuntivo inflamado ($p < 0,05$), sendo que maiores índices da primeira foram encontrados no grupo Q, e maiores índices do segundo foram encontrados no grupo MO; além disso, houve diferença para a presença de células inflamatórias com a imunomarcagem CD45 entre os grupos DEX e Q quando comparados com o grupo C ($p < 0,05$), sendo que primeiros apresentaram-se com menor quantidade de células inflamatórias. **Conclusão:** Pode-se concluir, de acordo com os protocolos sugeridos e com as limitações deste trabalho, que os citados medicamentos usados sistemicamente não apresentam ação sobre o processo de reabsorção radicular em dentes reimplantados tardiamente.

Palavras-chave: Antialérgicos, Reabsorção da Raiz, Reimplante Dentário.

ABSTRACT

Influence of antiallergic drugs systemically used in the root resorption process in late reimplanted teeth: a study in rats

Background/Aim: One of the undesirable consequences of tooth replantation is root resorption, and the search for therapeutic alternatives for the prevention or treatment of tooth reimplantation is essential to increase the survival rates of reimplanted teeth. It is known that the use of glucocorticosteroids or leukotriene inhibitors, known antiallergic agents, can contribute to the control of bone resorption and, due to the similarity between bone and root resorption processes, it was conceived to associate these systemic agents with the therapeutic protocol recommended for later reimplanted teeth. Thus, the objective of this work was to analyze the action of antiallergic agents systemically used on the root resorption process of late reimplanted teeth. **Material and methods:** Thirty-two upper right incisors of rats were used, which were extracted and reimplanted late, according to the protocol of the International Association of Dental Trauma (IADT); The animals were then divided into four groups: in group I (DEX), the animals were treated systemically with glucocorticosteroid; in groups II (Q) and III (OM), the animals were treated systemically with leukotriene inhibitors (Quercetin and Montelukast sodium respectively), and in group IV (C), the animals received no experimental systemic treatment. After 60 days of dental reimplantation, the animals were euthanized and the pieces obtained were processed in a histotechnic laboratory for microscopic, morphometric and immunohistochemical analysis. **Results:** Statistically significant difference between groups Q and MO for the presence of dental ankylosis and inflamed connective tissue ($p < 0.05$) was observed statistically between the experimental groups and histological events. showed a statistically significant difference ($p > 0.05$). The immunohistochemical analysis revealed a difference for CD45 immunolabeling between the groups DEX and Q with group C. There was no interference in the root resorption process ($p > 0.05$). **Conclusion:** It can be concluded that the antiallergic agents used systemically do not present action on the root resorption process of late reimplanted teeth.

Keywords: Anti-Allergic Agents, Root Resorption, Tooth Replantation

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Valores das médias e desvio padrão, em porcentagem, dos eventos histológicos presentes no espaço do ligamento periodontal nos grupos experimentais..... 28
- Tabela 2 - Valores das médias e desvio padrão, da contagem das células inflamatórias (CD45), macrófagos 1 (M1), macrófagos 2 (M2) e osteoclastos multinucleados TRAP-positivo nos grupos experimentais..... 29
- Tabela 3 - Valores das médias e desvio padrão, em porcentagem, dos tipos de reabsorção radicular e do remanescente dentário preservado nos grupos experimentais..... 29

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - **Eventos presentes no espaço do ligamento periodontal: A-** Ligamento periodontal reinserido no remanescente dentário. Grupo MO. Aumento original: 20x. **B-** Tecido conjuntivo desorganizado com a presença de células inflamatórias (◆). Grupo Q. Aumento original: 40x. **C-** Anquilose dentária (**An**), caracterizada pela união do tecido ósseo presente no espaço do ligamento periodontal e a superfície dentinária. Grupo DEX. Aumento original: 40x. **D-** Presença de tecido conjuntivo com fibras colágenas dispostas paralelamente (■), observar integridade radicular (●) e cimento (**C**) sobre a mesma. Grupo Q. Aumento original: 20x..... 30
- Figura 2 - **Análise imunoistoquímica das proteínas presentes no espaço do ligamento periodontal com coloração acastanhada. A-** Células inflamatórias CD45 – Grupo C. **B-** Células inflamatórias CD45 – Grupo Q. **C-** Macrófagos do tipo 1 (M1) – Grupo DEX. **D-** Macrófagos do tipo 2 (M2) – Grupo C. Todas as imagens foram digitalizadas em aumento original de 40x..... 31
- Figura 3 - **Tipos de reabsorção radicular e remanescente dentário preservado, além da análise imunoistoquímica nas áreas de reabsorção: A-** Presença de lacunas de reabsorção inflamatória (**RI**) e reabsorção por substituição (**RS**). Grupo DEX. Aumento de 20x. **B-** Lacunas de reabsorção inflamatória (**RI**). Grupo Q. Aumento original: 40x. **C-** Presença de lacunas de reabsorção por substituição (**RS**). Grupo C. Aumento original: 40x. **D-** Osteoclastos multinucleados TRAP-positivo, com coloração acastanhada. Grupo MO. Aumento original: 40x..... 32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	17
3	RESULTADOS.....	21
4	DISCUSSÃO.....	24
	REFERÊNCIAS.....	33
	ANEXOS.....	38
	ANEXO A – PARECER FINAL.....	39
	ANEXO B – BULA DO MEDICAMENTO.....	40
	ANEXO C – BULA DO MEDICAMENTO.....	44
	ANEXO D – NORMA DE SUBMISSÃO DA REVISTA.....	48

1 INTRODUÇÃO

O reimplante tardio é uma opção de tratamento para dentes avulsionados e que foram mantidos fora de seus alvéolos em condições insatisfatórias, como tempo extra-alveolar prolongado e/ou meios de conservação inadequados (1,2). Nesses casos, como as células presentes sobre a superfície radicular e no interior do canal radicular estão inviáveis, em sua maioria (1,2), o reparo do ligamento periodontal fica prejudicado e os índices de anquilose dentária e de reabsorção radicular aumentam consideravelmente (1-4).

As terapias locais nos casos de reimplante tardio incluem o tratamento da superfície radicular caracterizado pela limpeza mecânica da superfície radicular externa, podendo ser seguida da aplicação de fluoreto de sódio a 2% (1), e o preparo químico-mecânico do canal radicular seguindo do uso de medicação intracanal a base de hidróxido de cálcio (1,2). Mesmo com os procedimentos propostos, o tempo médio de permanência de um dente reimplantado tardiamente na cavidade oral é curto (entre 4 e 6 anos), devido principalmente a ocorrência da reabsorção radicular (2).

Nos processos reabsortivos, tem-se a presença de diferentes tipos celulares, incluindo: macrófagos, células clásticas e células blásticas (6-10). Os macrófagos podem expressar dois fenótipos: tipo 1 (M1) e tipo 2 (M2) (9,11). Os macrófagos tipo M1 secretam interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral α (TNF- α), os quais estimulam os osteoblastos e as células progenitoras hematopoiéticas a produzirem citocinas osteoclastogênicas, como a ligante para o receptor ativador do núcleo do fator κ B (RANKL) e o fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF) (9,10). Estes ao unirem-se a receptores específicos (receptor ativador do núcleo do fator κ B (RANK) e receptor *c-fms*, respectivamente) promovem a diferenciação celular e com isso, os osteoclastos são originados (10).

Os osteoclastos, após sua formação, apresentam-se como células grandes e multinucleadas (7,10,12); durante sua atividade, estas células unem-se ao tecido mineralizado por meio das zonas clara e de selamento, favorecendo a formação da borda pregueada, por onde íons e enzimas irão reabsorver os componentes orgânicos e inorgânicos dos tecidos mineralizados (7,8,10,13).

Os macrófagos tipo 2 (M2) secretam citocinas anti-inflamatórias que estimulam os osteoblastos a secretarem osteoprotegerina (OPG) (9,11). A OPG tem afinidade pelo RANKL, impedindo que este una-se ao seu receptor, cessando a formação de células clásticas e limitando o processo de reabsorção (9,10,14).

Além disso, alguns trabalhos relatam que o leucotrieno B4 (LTB4) pode estimular a reabsorção óssea (9,15,16). Este é um produto do ácido araquidônico, sendo comumente encontrado em pacientes com doenças inflamatórias e imunológicas, como a asma, por exemplo (15,16); assim, terapias que interferem diretamente nos leucotrienos ou em sua cadeia de formação, como agentes antialérgicos, podem colaborar com o tratamento da reabsorção óssea (15,16). Ao analisar o mecanismo histopatogênico da reabsorção óssea e radicular, pode-se verificar semelhanças estes (5,6), inferindo que medicamentos que agem sobre a primeira possam interferir na segunda.

Os glicocorticosteróides são eficientes e muito utilizados para o tratamento de doenças respiratórias alérgicas, sendo considerados como uma droga antialérgica (17-19). Em baixas doses, podem estimular a produção de OPG e desorganizarem as fibras de actina do citoesqueleto dos osteoclastos presentes nas zonas clara e de selamento dos mesmos, podendo interferir no processo reabsortivo (17-19). O Quercetin, um flavonóide natural (20), inibe a liberação de histamina e leucotrienos (21), sendo considerado uma droga antialérgica (22). Seu mecanismo de ação está associado com a inibição da produção de citocinas IL-1 β e TNF- α ,

responsáveis pela ativação osteoclastogênica, além de interferirem na expressão da RANKL e na interleucina-17 (IL-17), reduzindo conseqüentemente a reabsorção de tecidos mineralizados (21,23). O montelucaste de sódio é um antagonista do receptor para formação de leucotrienos (16,24-26), sendo um agente antialérgico comumente prescrito para o tratamento da asma e outros (16,24,26). Recentes trabalhos demonstraram a capacidade do montelucaste de sódio em interferir no processo de reabsorção óssea (16,25,27).

Assim, considerando os aspectos abordados anteriormente, questionou-se sobre a ação que os citados medicamentos teriam sobre o processo de reabsorção radicular. Portanto, este trabalho teve como objetivos analisar a ação dos medicamentos antialérgicos usados sistemicamente sobre a reabsorção radicular de dentes reimplantados tardiamente, e a sua influência no processo de reparo presente no espaço do ligamento periodontal dos mesmos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foram utilizados 32 ratos (*Rattus, norvegicus, albinus, Wistar*) machos com peso corporal entre 200-250 gramas. Os animais foram mantidos em gaiolas identificadas de acordo com o grupo experimental, as quais foram limpas diariamente. Eles foram alimentados com ração sólida antes e após o experimento, com exceção das primeiras doze horas pré-operatórias, nas quais permaneceram em jejum e das 72 horas após a cirurgia, visto que foram alimentados com ração sólida triturada neste período. Água à vontade foi fornecida durante todo o experimento. O bem-estar dos animais foi avaliado considerando os aspectos determinados pela National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research (31), bem como o

trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (Protocolo 3905/2017).

Para a realização do reimplante dentário, o presente trabalho baseou-se no trabalho publicado por Mori et al. (3) e no protocolo da Associação Internacional de Traumatismo Dentário (IADT) (1). Assim, os animais foram anestesiados com uma associação de cloridrato de ketamina (Dopalen – Sespo Indústria e Comércio Ltda, Jacareí, SP, Brasil) e cloridrato de xilazina (Anasedan – Agribands do Brasil Ltda, Jacareí, SP, Brasil) na dosagem de 0,05ml/100g de peso do animal por via intraperitoneal. Após a anestesia dos animais e anti-sepsia da maxila (3), o incisivo superior direito de cada animal foi extraído, simulando a avulsão dentária. Após 60 minutos extra-alveolar em meio seco, realizou-se a remoção da papila dentária, preparo do canal radicular via retrógrada, com limas limas tipo Flexofile[®] #15, 20 e 25 (Dentsply Sirona, Ballaigues, Switzerland), pré-curvadas e irrigação intracanal com hipoclorito de sódio a 1% (Prolink Indústria Química Ltda, São José do Rio Preto, SP, Brasil). O tratamento da superfície radicular foi realizado com o auxílio de gaze estéril umedecidas com solução fisiológica (Eurofarma Laboratórios Ltda, Itapevi, SP, Brasil) e imersão dos dentes em fluoreto de sódio a 2% pH 5,5 (Drogaderma, Presidente Prudente, SP, Brasil), por 20 minutos. Na sequência, os canais radiculares foram irrigados com solução fisiológica, secos com cones de papel absorvente estéreis nº 25 (Dentsply Sirona, Ballaigues, Switzerland) e preenchidos com pasta de hidróxido de cálcio (Biodinâmica, Ibiporã, PR, Brasil) e propilenoglicol (Drogaderma, Presidente Prudente, SP, Brasil) na proporção de 1g/1ml de cada substância citada. Os dentes foram reimplantados em seus respectivos alvéolos, após a irrigação dos mesmos com solução fisiológica. Nenhuma contenção dentária foi utilizada (3).

Todos os animais receberam dose única de 20.000 U.I. de penicilina G benzatina (Eurofarma Laboratórios Ltda, Itapevi, SP, Brasil) e 3mg/kg de Cloridrato de Tramadol (Tramal, Laboratórios Pfizer Ltda, Guarulhos, SP, Brasil) por 3 dias. Ambos foram administrados por via intramuscular.

Na sequência, os animais foram divididos aleatoriamente em 4 (quatro) grupos experimentais de acordo com a medicação sistêmica utilizada e grupo controle:

- Grupo DEX (n=8) - administração sistêmica de fosfato dissódico de dexametasona (Decadron, Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., Guarulhos, SP, Brasil) em solução injetável (4 mg/ml), sendo aplicada 0,5ml por via intramuscular, imediatamente após o reimplante dentário. A bula do medicamento pode ser observada no Anexo B.
- Grupo Q (n=8) - administração sistêmica de Quercetin (Drogaderma, Presidente Prudente, SP, Brasil). Este foi diluído em soro fisiológico estéril 0,9% (1ml) e administrado por gavagem (0,4 mL, 100 mg/kg de peso corporal) por 15 dias (23).
- Grupo MO (n=8) – administração sistêmica de montelucaste de sódio 4mg (Montelair, Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., Guarulhos, SP, Brasil). Este foi diluído em soro fisiológico estéril 0,9% (1ml) e administrado por gavagem (4 mg por dose por animal) por 7 dias. A bula do medicamento pode ser observado no Anexo C.
- Grupo C (n=8) - não foi realizada administração sistêmica experimental, sendo o grupo controle deste experimento.

Aos 60 dias do reimplante dentário, os animais foram eutanaziados por dose excessiva de anestésico (Tipental sódio, Syntec, USA), na dosagem de 100-150mg/Kg para cada animal, na cavidade peritoneal. Após isso, obteve-se a hemi-

maxila com o dente reimplantado, sendo as mesmas fixadas em formol neutro a 4% (Merck, São Paulo, SP, Brasil) por sete dias e desmineralizadas em solução de EDTA (Titriplex III - Merck (108418), São Paulo, SP, Brasil) a 10%, pH 7. Na sequência, realizou-se a macroscopia das peças para a obtenção de cortes no sentido transversal (terços cervical, médio e apical da raiz). Após a inclusão em parafina, realizou-se cortes semi-seriados de 4 µm de espessura a cada 50 µm até atingir 200 µm de profundidade. Os cortes obtidos foram distribuídos em lâminas de vidro e corados com hematoxilina e eosina (HE), e em lâminas sinalizadas, as quais foram submetidas à imunistoquímica, para marcação das células inflamatórias CD45, macrófagos tipo 1 (M1), macrófagos tipo 2 (M2) e da enzima fosfatase tartrata ácido resistente (TRAP). A imunomarcação foi definida como um precipitado de coloração acastanhada nas células e/ou matriz extracelular.

Os cortes histológicos corados com HE foram analisados microscopicamente observando-se os seguintes aspectos: características do tecido conjuntivo formado no espaço do ligamento periodontal (ligamento periodontal reinserido, tecido conjuntivo inflamado, anquilose dentária e tecido conjuntivo disposto de forma paralela a raiz), presença de cimento sobre a superfície radicular, reabsorção radicular inflamatória e/ou por substituição e remanescente dentário preservado. Além disso, realizou-se nestes cortes, a análise morfométrica, na qual os achados citados acima foram mensurados, estabelecendo porcentagens para as ocorrências dos mesmos (3).

Os cortes histológicos submetidos a reação imunistoquímica foram digitalizados (aumento original 40X) para favorecer a contagem celular das imunomarcações. Assim, determinou-se a quantidade de células inflamatórias, bem como de macrófagos tipo 1 e tipo 2, além dos osteoclastos multinucleados TRAP-positivo presentes. Para a quantificação das células inflamatórias (CD45) e

especificamente dos macrófagos do tipo 1 e 2, determinou-se uma região representativa na área do espaço do ligamento periodontal; e, para os osteoclastos TRAP-positivo, analisou-se todo espaço do ligamento periodontal e as áreas de reabsorção radicular.

Todas as análises foram realizadas por um examinador cego, sendo que a análise da face vestibular de todos os cortes foi excluída por esta ser totalmente recoberta por esmalte (3), diferindo do dente humano.

Os dados obtidos foram organizados em tabelas e os pressupostos de normalidade e homocedasticidade foram analisados. Assim, para a análise morfométrica, usou-se o teste estatístico não-paramétrico de Kruskal-Wallis, com pós-teste de Dunn, e para a análise imunoistoquímica, utilizou-se o teste paramétrico de análise de variância (ANOVA), com pós-teste de Duncan. Foi considerado o grau de significância de 5% ($p < 0,05$) para todas as análises.

3 RESULTADOS

Eventos histológicos presentes no espaço do ligamento periodontal:

Ao analisar os eventos histológicos presentes no espaço do ligamento periodontal, observou-se a ocorrência de ligamento periodontal reinserido (Figura 1-A) em baixas porcentagens nos grupos DEX, Q e C e nula no grupo MO. Ao analisar estatisticamente estes dados, não houve diferença entre os grupos experimentais deste trabalho, bem como entre os terços radiculares intragrupos. Os dados gerais sobre o evento histológico citado, independente do terço radicular, podem ser observados na Tabela 1.

Pode-se verificar significativa ocorrência de tecido conjuntivo inflamado nos grupos experimentais, sendo o mesmo caracterizado pela presença de fibras

colágenas desorganizadas e com grande quantidade de neutrófilos e macrófagos (Figura 1-B). No grupo DEX, a ocorrência deste tipo de tecido foi mais frequente no terço apical da raiz em comparação com o terço cervical ($p < 0,05$). Já nos grupos Q, MO e C, houve a presença significativa desse tecido, sem diferença estatisticamente significativa entre os terços radiculares intragrupos ($p > 0,05$). Ao comparar os resultados entre os grupos experimentais, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos Q e MO ($p < 0,05$) (Tabela 1).

A anquilose dentária, caracterizada pela união do tecido ósseo presente no espaço do ligamento periodontal e da superfície dentária (Figura 1-C), esteve presente em todos os grupos experimentais deste trabalho. No grupo DEX, esta esteve presente de forma significativa nos terços cervical e médio dos dentes estudados ao contrário do que ocorreu no terço apical ($p < 0,05$). No grupo Q, esse evento histológico esteve presente de forma significativa em todos os terços da raiz, não havendo diferença estatisticamente significativa entre estes ($p > 0,05$). Já nos grupos MO e C, verificou-se que o mesmo esteve presente de forma significativa no terço cervical dos dentes estudados, ao contrário do que ocorreu no terço apical ($p < 0,05$). Quando realizou-se a comparação dos grupos entre si, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos Q e MO ($p < 0,05$) (Tabela 1).

O tecido conjuntivo caracterizado pela presença de fibras colágenas dispostas de forma paralela à superfície radicular sem presença significativa de células inflamatórias (Figura 1-D), ocorreu em todos os grupos experimentais, porém em baixas porcentagens. Não houve diferença estatisticamente significativa intra e intergrupos para esse evento histológico ($p > 0,05$) (Tabela 1).

Ao considerar as imunomarcações de células inflamatórias CD45 (Figura 2-A e B), foi possível verificar diferença estatisticamente significativa entre os grupos DEX e Q e o grupo C ($p < 0,05$). Para o grupo MO, verificou-se ausência de diferença

estatisticamente significativa com todos os grupos experimentais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais para as análises das marcações de macrófagos do tipo 1 (M1) e do tipo 2 (M2) (Figura 2-C e D) ($p>0,05$). Os dados gerais sobre as imunomarcações acima, podem ser observados na Tabela 2.

Cemento:

Ao analisar a superfície radicular, observou-se cimento (Figura 1-D) na maioria de sua extensão em todos os grupos experimentais. A presença do mesmo no grupo DEX foi significativa independente do terço radicular analisado ($p>0,05$), ocorrendo em 61,80% dos cortes histológicos analisados. O mesmo foi observado no grupo Q e C, com média de 58,37% e 51,66%, respectivamente. No grupo MO, o cimento esteve presente em 60,34% dos casos, em média; porém, sua ocorrência foi mais frequente no terço médio (78,15%) quando comparou-se com o terço apical (27,50%) ($p<0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa intergrupos ($p>0,05$).

Tipos de reabsorção radicular e remanescente dentário preservado:

Quando a estrutura dentária foi analisada, pode-se determinar ocorrência de reabsorção inflamatória (Figura 3-A e B) e reabsorção por substituição (Figura 3-A e C) em todos os terços radiculares ($p>0,05$). A reabsorção inflamatória, caracterizada pela presença de lacunas de reabsorção preenchidas por tecido conjuntivo inflamado, foi maior que a reabsorção por substituição, caracterizada pela substituição do tecido dentário por tecido ósseo. Não houve diferença estatisticamente significativa intra e intergrupos experimentais deste trabalho

($p > 0,05$). As porcentagens dos citados eventos, independente do terço radicular, podem ser observadas na Tabela 3.

A análise imunoistoquímica para os osteoclastos multinucleados TRAP-positivos (Figura 3-D), evidenciou a presença destas células em todos os grupos experimentais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes para citado achado ($p > 0,05$) (Tabela 2).

4 DISCUSSÃO

Devido a semelhança do mecanismo histopatogênico entre a reabsorção óssea e radicular (5,6), postulou-se que medicamentos sistêmicos usados no tratamento da primeira teria ação sobre esta última, permitindo o seu controle. No entanto, notou-se, de acordo com os resultados deste trabalho, que aqueles não foram capazes de inibir ou controlar o processo de reabsorção radicular em dentes reimplantados tardiamente. Além disso, apesar dos medicamentos apresentarem características anti-inflamatórias (16-19,22,24,26), estes não favoreceram reparo do ligamento periodontal e conseqüentemente não ampliariam o prognóstico para dentes reimplantados tardiamente.

Como já relatado, os glicocorticosteróides podem estimular a produção de OPG e desorganizarem as fibras de actina do citoesqueleto dos osteoclastos (17-19), presentes no processo reabsortivo. Entretanto, alguns autores mostraram que os glicocorticosteróides podem favorecer a reabsorção óssea (29,30) quando utilizados em altas concentrações e em longo prazo (entre 5 e 7mg/kg, administrados diariamente ou semanalmente, por 28 dias ou 5 semanas, respectivamente), visto que há um aumento da quantidade de M-CSF e RANKL, além da diminuição de OPG (29,30). Isso mostra que, quando o medicamento é

utilizado em altas concentrações e por um longo período, o mesmo torna-se desfavorável para o controle do processo reabsortivo (29-32).

Considerando-se esses aspectos, no presente trabalho, optou-se por uma concentração menor (2 mg/kg) e em dose única, com o intuito de limitar os efeitos colaterais e favorecer o controle da reabsorção. Apesar do cuidado com a dose aplicada, esta não foi eficiente para o controle da reabsorção radicular, visto que não houve diferença estatisticamente significativa com os dados referentes ao grupo controle.

O Quercetin, como anteriormente explanado, tem seu mecanismo de ação associado com a inibição da produção IL-1 β e TNF- α e com a expressão da RANKL e da interleucina-17 (IL-17), reduzindo conseqüentemente a reabsorção de tecidos mineralizados (21,23,33). Além disso, o agente apresenta a capacidade de aumentar a atividade da fosfatase alcalina (34), favorecendo a formação óssea. Napimoga et al. (23), em 2013, verificaram que o Quercetin pode inibir a reabsorção óssea em ratos quando aquele foi administrado na concentração de 100mg da droga/kg do animal, durante 15 dias. Em nosso trabalho, utilizamos tempos e doses semelhantes, diferindo somente, a via de administração, visto que a ingestão via oral do medicamento é mais confortável do que a injeção subcutânea.

Ao analisar os nossos resultados, verificamos que o Quercetin não foi capaz de atuar no controle da reabsorção radicular de forma efetiva, visto que as porcentagens de reabsorções radiculares, seja inflamatória, seja por substituição, foram semelhantes com o grupo controle (Tabela 3). Altos índices de anquilose dentária foram observados no grupo Q, inferindo que o Quercetin pode interferir nos mecanismos ósseos e não dentários.

O Montelucaste de sódio apresenta, como já relatado, ação antagonista para o receptor de leucotrienos, interferindo na formação destes, inibindo-os (16,24-26). Somado a isto, este medicamento também pode inibir a reabsorção óssea interferindo na ação dos macrófagos (27,35). Apesar disso, este agente não foi eficiente para o controle da reabsorção radicular, visto que não houve diferença estatisticamente significativa quando comparado com os dados referentes ao grupo controle. No trabalho de Moura et al., em 2014, investigou-se o efeito do montelucaste de sódio em um modelo de remodelação óssea induzida pela força mecânica em camundongos, sendo que estes foram tratados com 2mg/kg/dia do medicamento por 6 ou 12 dias; os resultados mostraram redução no número de osteoclastos, e consequentemente diminuindo o índice de reabsorção óssea aos 12 dias (25). No presente trabalho, usou-se uma dose de 4mg/animal por 7 dias, acreditando que uma dose maior inicialmente pudesse ter efeito benéfico para o controle da reabsorção radicular. No entanto, a posologia proposta não colaborou com o controle do processo reabsortivo, visto que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais deste trabalho.

A reação de imunistoquímica auxilia na identificação de células em atividades (36). No presente trabalho, analisou-se a fosfatase tartrata ácido resistente (TRAP), específica para células clásticas em atividades (36). Ao analisá-la nos diferentes grupos experimentais, verificou-se ausência de diferenças entre estes, mostrando que os medicamentos testados não tiveram ação sobre as células clásticas. Outras células envolvidas no processo reabsortivo são os macrófagos tipo 1 (M1) e tipo 2 (M2) (9,11). Assim, a identificação da quantidade destas células é importante para a análise do processo reabsortivo, visto que a proporção M1/M2 poderia interferir no mesmo (37,38). De acordo com os resultados do nosso trabalho, pode-se confirmar a ausência de ação dos medicamentos sobre a

reabsorção, visto que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais para ambas as células.

Em relação aos eventos histológicos presentes no espaço do ligamento periodontal, pode-se observar que os agentes antialérgicos não colaboraram com o reparo do ligamento periodontal, visto que os índices de reinserção deste foi insignificante. Ao considerar os demais eventos presentes no espaço do ligamento periodontal, verificou-se diferença entre os grupos Q e MO, sendo que maior quantidade de tecido ósseo (anquilose dentária) foi encontrada no primeiro, e maiores quantidades de tecido conjuntivo inflamado foram observadas no segundo. Isso pode ser justificado pelos efeitos do Quercetin na formação óssea e pelo tempo de ação do montelucaste de sódio.

A quantificação das células inflamatórias foi realizada por meio da marcação das células CD45, que identifica células inflamatórias em geral, além de ser, utilizado rotineiramente em laboratórios patológicos para o diagnóstico de inflamação (39). Apesar do uso medicamentos usados no grupo DEX e Q diminuírem as taxas para a imunomarcagem do CD45 (Tabela 2) em relação ao grupo C, estas não foram suficientes para colaborar com o controle da reabsorção inflamatória e do reparo do ligamento periodontal.

Dentre as limitações do presente trabalho é importante destacar a ausência de estudos anteriores relacionando a reabsorção radicular com os medicamentos utilizados. O presente trabalho trata-se de um estudo inicial, e com isso, as decisões relacionadas à posologia dos medicamentos antialérgicos para o tratamento da reabsorção radicular foram limitadas.

Assim, de acordo com os dados obtidos no presente trabalho, pode levar ao questionamento em relação ao aumento da concentração dos medicamentos ou do tempo de uso dos mesmos. Entretanto, o aumento da dose do

glicocorticosteróide pode causar prejuízos sistêmicos, como a instalação de osteoporose, por exemplo (34,36), contra-indicando esse procedimento. No caso do inibidor de leucotrieno Quercetin, de acordo com os nossos resultados, o aumento da dose ou tempo de administração deste poderia promover um aumento considerável da ocorrência de anquilose dentária no espaço do ligamento periodontal, e conseqüentemente aumento nos índices de reabsorção por substituição (2). Talvez uso prolongado do montelucaste de sódio possa colaborar com a inibição do leucotrieno (16,24-26) e assim, favorecer o controle da reabsorção radicular. Acredita-se que esta seja uma medida segura, visto que pacientes asmáticos fazem uso prolongado deste medicamento (26).

Portanto, considerando as limitações deste estudo e de acordo com os resultados do mesmo, pode-se concluir que os medicamentos antialérgicos usados sistemicamente não apresentam ação sobre o processo de reabsorção radicular de dentes reimplantados tardiamente.

Tabela 1 – Valores das médias e desvio padrão, em porcentagem, dos eventos histológicos presentes no espaço do ligamento periodontal nos grupos experimentais.

	Grupo DEX	Grupo Q	Grupo MO	Grupo C
Ligamento periodontal reinsertado	1,04±2,53	1,94±3,33	0,0±0,0	0,73±1,76
Tecido conjuntivo inflamado	64,18±21,59	44,29±30,50 ^a	78,51±23,68 ^b	66,95±25,21
Anquilose Dentária	24,65±16,80	40,91±30,62 ^a	13,55±17,73 ^b	20,85±21,93
Tecido conjuntivo paralelo	10,13±10,12	10,92±15,81	7,69±14,01	11,45±13,29

letras diferentes na mesma linha representam diferença estatisticamente significativa (p<0,05)

Tabela 2 – Valores das médias e desvio padrão, da contagem das células inflamatórias (CD45), macrófagos 1 (M1), macrófagos 2 (M2) e osteoclastos multinucleados TRAP-positivo nos grupos experimentais.

	Grupo DEX	Grupo Q	Grupo MO	Grupo C
CD45	84,28±40,58 ^a	100,14±90,93 ^a	183,75±108,27 _{a,b}	209,75±121,54 _b
M1	87,83±35,31	52,57±44,33	85,50±46,79	67,37±26,98
M2	143,00±44,24	99,71±73,62	98,50±48,52	134,12±98,66
TRAP	35,33±28,11	43,50±26,11	67,57±46,22	61,85±39,40

letras diferentes na mesma linha representam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Tabela 3 – Valores das médias e desvio padrão, em porcentagem, dos tipos de reabsorção radicular e do remanescente dentário preservado nos grupos experimentais.

	Grupo DEX	Grupo Q	Grupo MO	Grupo C
Reabsorção Inflamatória	32,94±29,47	21,26±23,78	32,54±33,25	39,25±38,08
Reabsorção por Substituição	9,98±13,01	16,65±18,90	6,92±11,51	10,15±12,45
Remanescente Dentário Preservado	57,06±31,73	62,06±28,70	60,51±32,82	50,58±35,30

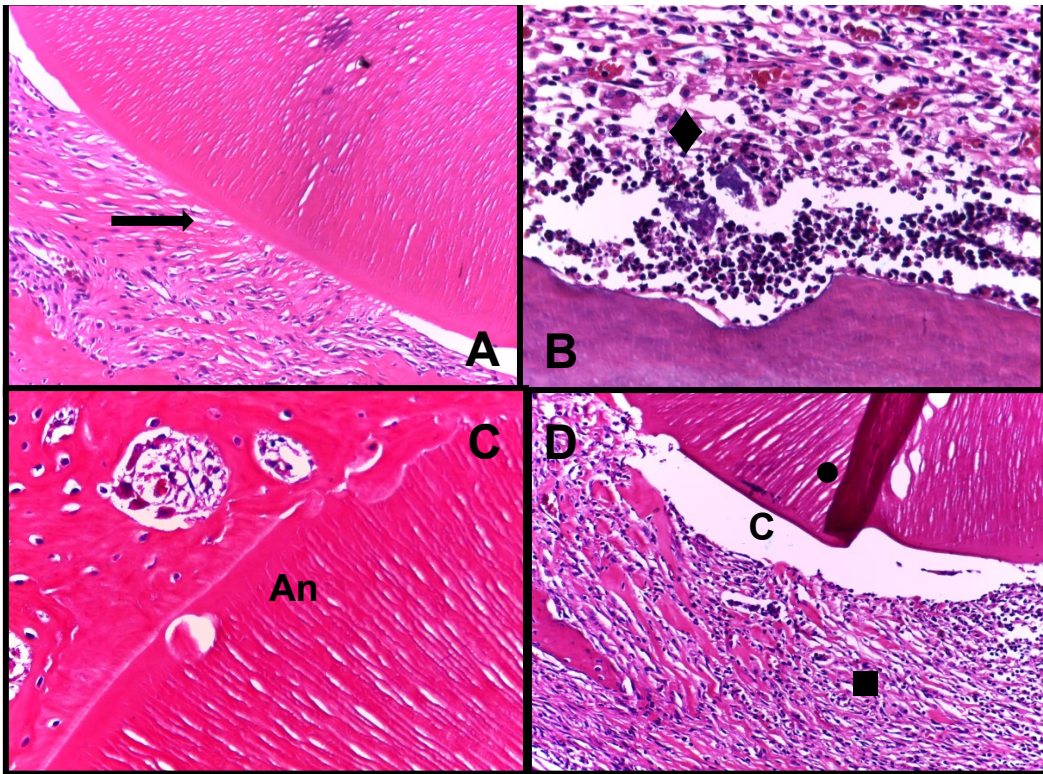


Figura 1 – Eventos presentes no espaço do ligamento periodontal: **A-** Ligamento periodontal reinsertido no remanescente dentário (**—→**). Grupo MO. Aumento original: 20x. **B-** Tecido conjuntivo desorganizado com a presença de células inflamatórias (**◆**). Grupo Q. Aumento original: 40x. **C-** Anquilose dentária (**An**), caracterizada pela união do tecido ósseo presente no espaço do ligamento periodontal e a superfície dentinária. Grupo DEX. Aumento original: 40x. **D-** Presença de tecido conjuntivo com fibras colágenas dispostas paralelamente (**■**), observar integridade radicular (**●**) e cimento (**C**) sobre a mesma. Grupo Q. Aumento original: 20x.

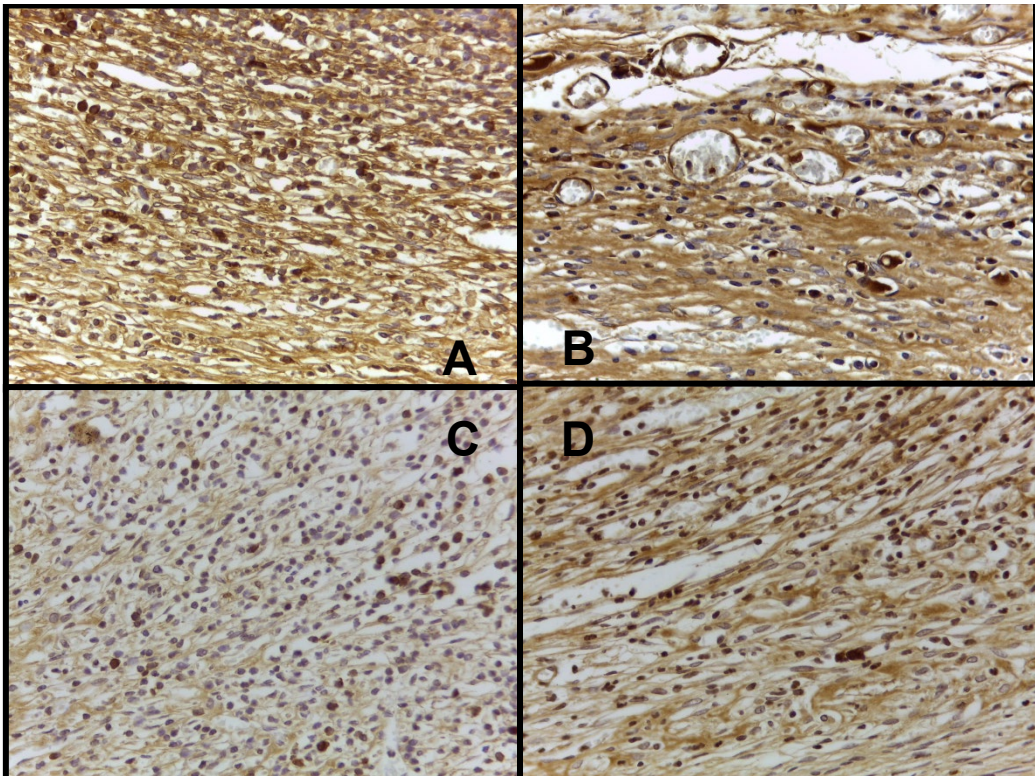


Figura 2 – Análise imunoistoquímica das proteínas presentes no espaço do ligamento periodontal com coloração acastanhada. A- Células inflamatórias CD45 – Grupo C. **B-** Células inflamatórias CD45 – Grupo Q. **C-** Macrófagos do tipo 1 (M1) – Grupo DEX. **D-** Macrófagos do tipo 2 (M2) – Grupo C. Todas as imagens foram digitalizadas em aumento original de 40x.

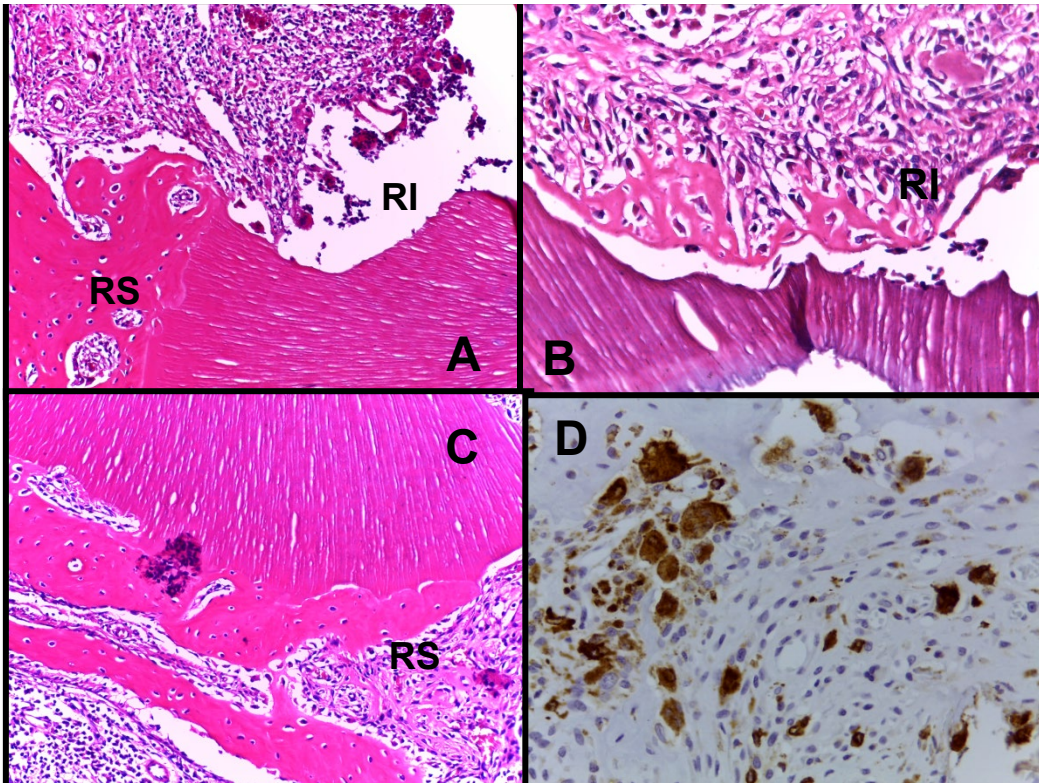


Figura 3 – Tipos de reabsorção radicular e remanescente dentário preservado, além da análise imunoistoquímica nas áreas de reabsorção: A- Presença de lacunas de reabsorção inflamatória (**RI**) e reabsorção por substituição (**RS**). Grupo DEX. Aumento original: 20x. **B-** Lacunas de reabsorção inflamatória (**RI**). Grupo Q. Aumento original: 40x. **C-** Presença de lacunas de reabsorção por substituição (**RS**). Grupo C. Aumento original: 20x. **D-** Osteoclastos multinucleados TRAP-positivo, com coloração acastanhada. Grupo MO. Aumento original: 40x.

REFERÊNCIAS:

1. Andersson L, Andreasen JO, Day P, Heithersay G, Trope M, DiAngelis AJ, Kenny DJ, Sigurdsson A, Bourguignon C, Flores MT, Hicks ML, Lenzi AR, Malmgren B, Moule AJ, Tsukiboshi M. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanente teeth. *Dent Traumatol* 2012; 28(1):88-96.
2. Mori GG, Poi WR, Castilho LR. Evaluation of the anti-resorptive ability of an experimental acetazolamide paste for the treatment of late replanted teeth: a study in rats. *Dent Traumatol* 2013; 29(1):34-40.
3. Mori GG, Nunes DC, Castilho LR, Moraes IG, Poi WR. Propolis as storage media for avulsed teeth: microscopic and morphometric analysis in rats. *Dent Traumatol* 2010; 26(1):80-5.
4. Najeeb S, Siddiqui F, Khurshid Z, Zohaib S, Zafar MS, Ansari AS. Effect of bisphosphonates on root resorption after tooth replantation – a systematic review. *Dent Traumatol* 2017; 33(1):77-83.
5. Wei XX, Chu JP, Zou YZ, Ru N, Cui SX, Bai YX. Effect of odanacatib on root resorption and alveolar bone metabolism during orthodontic tooth movement. *Gent Mol Res.* 2015; 14(4):17972-81.
6. Bastos JV, Silva TA, Colosimo EA, Côrtes MIS, Ferreira DAB, Goulart EMA, Gomez RS, Dutra WO. Expression of inflammatory cytokines and chemokines in replanted permanente teeth with external root resorption. *J Endod* 2017; 43(2):203-09.
7. Teitelbaum ST. Osteoclasts: What do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 2007; 170(2):427-35.
8. Rumpler M, Wurger T, Roschger P, Zwettler E, Sturmlechner I, Altmann P, Fratzl

- P, Rogers MJ, Klaushofer K. Osteoclasts on bone and dentin in vitro: mechanism of trail formation and comparison of resorption behavior. *Calcif Tissue Int.* 2013; 93(6):526-39.
9. Iglesias-Linares A, Jr Hartsfield JK. Cellular and Molecular Pathways Leading to External Root Resorption. *J Dent Res.* 2017; 96(2):145-52.
 10. Wang Z, McCauley LK. Osteoclasts and odontoclasts: signaling pathways to development and disease. *Oral Dis.* 2011; 17(2):129-42.
 11. Novak ML, Koh TJ. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair. *Am J Pathol.* 2013; 183(5):1352-63.
 12. Segeletz S, Hoflack B. Proteomic approaches to study osteoclast biology. *Proteomics.* 2016; 16(19):2545-56.
 13. Georgess D, Machuca-Gayet I, Blangy A, Jurdic P. Podosome organization drives osteoclast-mediated bone resorption. *Cell Adh Migr.* 2014; 8(3):191-204.
 14. Rechenberg DK, Bostanci N, Zehnder M, Belibasakis GN. Periapical fluid RANKL and IL-8 are differentially regulated in pulpitis and apical periodontitis. *Cytokine* 2014; 69(1):116-9.
 15. Hikiji H, Ishii S, Yokomizo T, Takato T, Shimizu T. A distinctive role of the leukotriene B4 receptor BLT1 in osteoclastic activity during bone loss. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(50):21294-9.
 16. Lee JM, Park H, Noh AL, Kang JH, Chen L, Zheng T, Lee J, Ji SY, Jang CY, Shin CS, Ha H, Lee ZH, Park HY, Lee DS, Yim M. 5-Lipoxygenase mediates RANKL-induced osteoclast formation via the cysteinyl leukotriene receptor 1. *J Immunol.* 2012; 189(11):5284-92.
 17. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *British J Pharm* 2011; 163(1):29-43.
 18. Hamann A, Broad K, Nguyen A, Pannier AK. Mechanisms of unprimed and

- dexamethasone-primed nonviral gene delivery to human mesenchymal stem cells. *Biotechnol Bioeng*. 2019; 116(2):427-43.
19. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2017; 237:171-96.
 20. Weng Z, Zhang B, Cesadi S, Sismanopoulos N, Butcher A, Fu X, Katsarou-Katsari A, Antoniou C, Theoharides TC. Quercetin is more effective than cromolyn in blocking human mast cell cytokine release and inhibits contact dermatitis and photosensitivity in humans. *Plos One*. 2012; 7(3):e33805.
 21. Wang Y, Li W, Wang M, Lin C, Li G, Zhou X, Luo J, Jin D. Quercetin reduces neural tissue damage and promotes astrocyte activation after spinal cord injury in rats. *J Cell Biochem*. 2018; 119(2):2298–36.
 22. Kimata M, Shichijo M, Miura T, Serizawa I, Inagaki N, Nagai H. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30(4):501-8.
 23. Napimoga MH, Clemente-Napimoga JT, Macedo CG, Freitas FF, Stipp RN, Pinho-Ribeiro FA, Casagrande R, Verri WA Jr. Quercetin inhibits inflammatory bone resorption in a mouse periodontitis model. *J Nat Prod*. 2013; 76(12):2316-21.
 24. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N Engl J Med*. 2007; 357:1841–1854.
 25. Moura AP, Taddei SR, Queiroz-Junior CM, Madeira MF, Rodrigues LF, Garlet GP, Souza DG, Machado FS, Andrade I Jr, Teixeira MM, Silva TA. The relevance of leukotrienes for bone resorption induced by mechanical loading. *Bone*. 2014; 69:133-8.

26. Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, Calapai F, Navarra M, Gangemi S. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology* 2014; 94(1-2):60-70.
27. Zheng C, Shi X. Cysteinyl leukotriene receptor 1 (cysLT1R) regulates osteoclast differentiation and bone resorption. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018 Sep; 5:1-7.
28. National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research. ARRIVE Guidelines. Available at: URL: <https://nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>. Access July 2017.
29. Bouvard B, Gallois Y, Legrand E, Audran M, Chappard D. Glucocorticoids reduce alveolar and trabecular bone in mice. *Joint Bone Spine.* 2013 Jan; 80(1):77-81.
30. Souza LH, Moura EV, Queiroz AL, Val D, Chaves H, Lisboa M, Furlaneto F, Brito GA, Goes P. Effects of glucocorticoid-induced osteoporosis on bone tissue of rats with experimental periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2017; 77:55-61.
31. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, Bertolotto A, Angeli A. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(10):4923-8.
32. Teitelbaum S L. Glucocorticoids and the osteoclast. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(4 Suppl. 92):37-9.
33. Tsuji M, Yamamoto H, Sato T, Miuhar Y, Kawai Y, Taketani Y, Kato S, Terao J, Inakuma T, Takeda E. Dietary quercetin inhibits bone loss without effect on the uterus in ovariectomized mice. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27(6):673-81.
34. Liang W, Luo Z, Ge S, Li M, Du J, Yang M, Yan M, Ye Z, Luo Z. Oral administration of quercetin inhibits bone loss in rat model of diabetic osteopenia. *Eur J Pharmacol.* 2011; 670(1):317-24.

35. Kang JH, Lim H, Lee DS, Yim M. Montelukast inhibits Rankl-induced osteoclast formation bone loss via cysLTR1 and PSY12. *Mol Med Rep* 2018;18(2):2387-98.
36. Panzarini SR, Okamoto R, Poi WR, Sonoda CK, Pedrini D, da Silva PE, Saito CTMH, Marão HF, Sedlack P. Histological and immunohistochemical analyses of the chronology of healing process after immediate tooth replantation in incisor rat teeth. *Dent Traumatol* 2013; 29(1):15-22.
37. He D, Kou X, Luo Q, Yang R, Liu D, Wang X, Song Y, Cao H, Zeng M, Gan Y, Zhou Y. Enhanced M1/M2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption. *J Dent Res*. 2015; 94(1):129-39.
38. Li Y, Jacose LA, Little SH, Ko CC. Orthodontic tooth movement: the biology and clinical implications. *Kaohsiung J Med Sci* 2018; 34(4):207-14.
39. Wang W, Hodgkinson P, McLaren F, Mackean MJ, Williams L, Howie SEM, Wallace WAH, Sethi T. Histologic assessment of tumor-associated CD45+ cell numbers is an independent predictor of prognosis in small cell lung cancer. *Chest* 2013; 143(1):146-151.

ANEXOS

ANEXO A

UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PPD - Programa de Pesquisa Docente
PPG - Programa de Pesquisa de Pós-Graduação

Parecer Final

Declaramos para os devidos fins que o Projeto de Pesquisa intitulado "INFLUÊNCIA DE MEDICAMENTOS ANTIALÉRGICOS USADOS SISTEMICAMENTE NO PROCESSO DE REABSORÇÃO RADICULAR EM DENTE REIMPLANTADOS: ESTUDO EM RATOS.", cadastrado na Coordenadoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (CPDI) sob o número nº 3905 e tendo como participante(s) NATHALIA EVELYN DA SILVA MACHADO (discente), CAROLINA DOS SANTOS SANTINONI (docente), GRAZIELA GARRIDO MORI PANUCCI (orientador responsável), foi avaliado e APROVADO pelo COMITÊ ASSESSOR DE PESQUISA INSTITUCIONAL (CAPI) e COMISSÃO DE ÉTICA USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE de Presidente Prudente/SP.

Este Projeto de Pesquisa, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de Outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de Julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), tendo sido APROVADO em reunião realizada em 09/08/2017.

Vigência do projeto: 08/2017 a 07/2019.

Espécie/Linhagem	Nº de Animais	Peso	Idade	Sexo	Origem
RATOS Wistar albinos	32	250 gramas	90 dias	M	BIOTÉRIO CENTRAL UNOESTE

Presidente Prudente, 28 de Agosto de 2017.

Prof. Dr. Clair Rodrigues Garcia Jr.
Coordenador Científico da CPDI

Profª Ms. Adriana Falcão de Brito
Coordenadora da CEUA - UNOESTE

ANEXO B




fosfato dissódico de dexametasona

Solução injetável 2 mg: caixa com 2 ampolas de 1 ml
 Solução injetável 2 mg: caixa com 50 ampolas de 1 ml (embalagem hospitalar)
 Solução injetável 2 mg: caixa com 100 ampolas de 1 ml (embalagem hospitalar)
 Solução injetável 4 mg: caixa com 1 frasco-ampola de 2,5 ml
 Solução injetável 4 mg: caixa com 50 frascos-ampola de 2,5 ml (embalagem hospitalar)
 Solução injetável 4 mg: caixa com 100 frascos-ampola de 2,5 ml (embalagem hospitalar)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição

Cada ampola/frasco-ampola de 1 ml contém:

fosfato dissódico de dexametasona (equivalente a 2,0 mg de dexametasona ácido fosfórico) 2,19 mg
 Excipientes: creatinina, citrato de sódio di-hidratado, hidróxido de sódio, bissulfito de sódio, metilparabeno, propilparabeno e água para injetáveis.

Cada ampola/frasco-ampola de 2,5 ml contém por ml:

fosfato dissódico de dexametasona (equivalente a 4,0 mg de dexametasona ácido fosfórico) 4,37 mg
 Excipientes: creatinina, citrato de sódio di-hidratado, hidróxido de sódio, bissulfito de sódio, metilparabeno, propilparabeno e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Decadron Injetável é usado principalmente em afecções alérgicas e inflamatórias e outras doenças que respondem aos glicocorticoides. Decadron Injetável, quando conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz e umidade, apresenta um prazo de validade de 24 meses.

NUNCA USE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ALÉM DE NÃO OBTER O EFEITO DESEJADO, PODE PREJUDICAR A SUA SAÚDE.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Conforme indicação, o uso de Decadron Injetável pode ser de duração variável.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: distúrbios gástricos, edema, fraqueza muscular, dor de cabeça, vertigem e distúrbios menstruais.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Decadron Injetável está contraindicado em casos de infecções fúngicas sistêmicas, hipersensibilidade ao medicamento e a administração de vacina de vírus vivo. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

O uso de Decadron Injetável em altas dosagens ou por tempo prolongado pode causar imunossupressão semelhante a outros corticosteroides.

MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES PODEM ATIVAR FOCOS PRIMÁRIOS DE TUBERCULOSE. OS MÉDICOS QUE ACOMPANHAM PACIENTES SOB IMUNOSSUPRESSÃO DEVEM ESTAR ALERTAS QUANTO À POSSIBILIDADE DE SURGIMENTO DE DOENÇA ATIVA, TOMANDO, ASSIM, TODOS OS CUIDADOS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOZE E TRATAMENTO.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

NÃO TOMAR REMÉDIO SEM A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Decadron Injetável é um corticosteroide potente, altamente eficaz e versátil, que por ser uma verdadeira solução, pode ser administrado pela via intravenosa, intramuscular, intra-articular ou intrabursal. É um dos mais ativos glicocorticoides, sendo aproximadamente 25 a 30 vezes mais potente do que a hidrocortisona. Em doses anti-inflamatórias equipotentes à dexametasona é quase completamente isenta da propriedade retentora de sódio da hidrocortisona e dos seus derivados intimamente relacionados a ela.

Indicações

Condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos corticosteroides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos.

Indicações específicas

A. Por injeção intravenosa ou intramuscular, quando não seja viável a terapia oral:

Insuficiência adrenocortical: Decadron Injetável possui atividade predominantemente glicocorticoide, com baixa atividade mineralocorticoide. Por isso, não constitui terapia completa de substituição e seu uso deve ser suplementado com sal e/ou desoxicorticosterona. Quando assim suplementado, Decadron Injetável é indicado na deficiência de toda atividade adrenocortical, como na doença de Addison ou após adrenalectomia bilateral, que requer substituição da atividade glicocorticoide e mineralocorticoide.

Insuficiência adrenocortical relativa: na insuficiência adrenocortical relativa, que pode ocorrer após a cessação da terapia prolongada com doses supressivas de hormônios adrenocorticais, a secreção mineralocorticoide pode estar inalterada. A substituição por hormônio que atue predominantemente como glicocorticoide pode ser suficiente para restabelecer a função adrenocortical. Quando é imperativo instituir-se imediata proteção, Decadron Injetável pode ser eficaz dentro de minutos após a aplicação e constituir medida capaz de salvar a vida.

Proteção pré e pós-operatória: pacientes submetidos à adrenalectomia bilateral ou hipofisectomia ou a qualquer outro procedimento cirúrgico, em que a reserva adrenocortical for duvidosa e no choque pós-operatório refratário à terapia convencional.

Tireoidite não-suprativa.

Choque: Decadron Injetável é recomendado para o tratamento auxiliar do choque, quando se necessitam altas doses (farmacológicas) de corticosteroides como, por exemplo, no choque grave de origem hemorrágica, traumática ou cirúrgica. O tratamento com Decadron Injetável é auxiliar e não-substituto das medidas específicas ou de apoio que o paciente possa requerer.

Distúrbios reumáticos: como terapia auxiliar na administração a curto prazo (durante episódio agudo ou exacerbação) em osteoartrite pós-traumática, sinovite da osteoartrite, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (casos selecionados podem requerer terapia de manutenção com baixas doses), bursite aguda e subaguda, epicondilite, tenossinovite aguda inespecífica, artrite gotosa aguda, artrite psoriática e espondilite anquilosante.

Doença do colágeno: durante exacerbação ou terapia de manutenção em casos selecionados de "lupus" eritematoso disseminado e cardite reumática aguda.

Doenças dermatológicas: pênfigo, eritema polimorfo grave (síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa, dermatite herpetiforme bolhosa, dermatite seborreica grave, psoríase grave e micose fungoide.

Estados alérgicos: controle de afecções alérgicas graves ou incapacitantes, intratáveis com tentativas adequadas de tratamento convencional, asma brônquica, dermatite de contato, dermatite atópica, doença do soro, rinites alérgicas perenes ou sazonais, reações de hipersensibilidade a drogas, reações urticariformes por transfusão, edema laríngeo não-infeccioso agudo e anafilaxia (epinefrina é o medicamento de primeira escolha).

Oftalmopatias: graves processos alérgicos e inflamatórios, agudos e crônicos envolvendo os olhos e seus anexos, tais como: conjuntivite alérgica, ceratite, úlceras marginais corneanas alérgicas, herpes zoster oftálmico, irite, iridociclite, coriorretinite, uveíte posterior e coroidite difusas, neurite óptica, oftalmia simpática e inflamação do segmento anterior do olho.

Doenças gastrintestinais: para apoiar o tratamento durante o período crítico da doença em colite ulcerativa (terapia sistêmica) e enterite regional (terapia sistêmica).

Doenças respiratórias: sarcoidose sintomática, síndrome de Loeffler não-controlável por outros meios, beriliose, tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada, quando simultaneamente acompanhada de quimioterapia antituberculosa adequada e pneumonia aspirativa.

Distúrbios hematológicos: anemia hemolítica adquirida (auto-imune), púrpura idiopática trombocitopênica em adultos (administração somente intravenosa; é contraindicada a via intramuscular), trombocitopenia secundária em adultos, eritroblastopenia (anemia por deficiência de hemácias) e anemia hipoplástica congênita (eritroide).

Doenças neoplásicas: no tratamento paliativo de hipercalcemia associada ao câncer, leucemias e linfomas do adulto e leucemia aguda da infância.

Estados edematosos: para induzir diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica sem uremia, do tipo idiopático ou devido ao "lupus" eritematoso.

Edema cerebral: Decadron Injetável pode ser usado para tratar pacientes com edema cerebral de várias causas: a) associado com tumores cerebrais primários ou metastáticos, b) associado com neurocirurgia, c) associado com lesão craniana ou pseudotumor cerebral, d) associado com acidente vascular cerebral ("ictus" cerebral), exceto hemorragia intracerebral. Também pode ser utilizado no pré-operatório de pacientes com aumento da pressão intracraniana secundária a tumores cerebrais ou como medida paliativa em pacientes com neoplasias cerebrais inoperáveis ou recidivantes. O uso de Decadron Injetável no edema cerebral não constitui substituto de cuidadosa avaliação neurológica e tratamento definitivo, tal como neurocirurgia ou outros tratamentos específicos.

Várias: meningite tuberculosa com bloqueio subaracnoide ou bloqueio iminente, quando simultaneamente acompanhado por adequada quimioterapia antituberculosa, triquinose com comprometimento neurológico ou miocárdico.

Prova Diagnóstica da Hiperfunção Adrenocortical

Síndrome de sofrimento respiratório neonatal: profilaxia pré-natal. O uso de Decadron Injetável em mães com alto risco de parto prematuro mostrou reduzir a incidência da síndrome de sofrimento respiratório neonatal.

B. Por injeção intra-articular ou nos tecidos moles: como terapia auxiliar para administração a curto prazo (para apoio do paciente durante episódio agudo ou exacerbação) em sinovite da osteoartrite, artrite reumatoide, bursite aguda e subaguda, artrite gotosa aguda, epicondilite, tenossinovite aguda inespecífica e osteoartrite pós-traumática.

C. Por injeção intralesional: queloides, lesões inflamatórias localizadas hipertróficas, infiltradas de líquen plano, placas psoriáticas, granuloma anular e líquen simples crônico (neurodermatite), "lupus" eritematoso discóide, "Necrobiosis lipoidica diabetorum", alopecia areata. Pode também ser útil em tumores císticos de aponeurose ou tendão (gânglios).

Contraindicações

DECADRON INJETÁVEL É CONTRAINDICADO EM INFECÇÕES FÚNGICAS SISTÊMICAS (VIDE "PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS: ANFOTERICINA B").

HIPERSENSIBILIDADE A SULFITOS OU QUALQUER OUTRO COMPONENTE DESTA MEDICAÇÃO. ADMINISTRAÇÃO DE VACINA DE VÍRUS VIVO (VIDE "PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS").

Precauções e Advertências

DECADRON INJETÁVEL CONTÉM BISSULFITO DE SÓDIO, UM SULFITO QUE PODE PROVOCAR REAÇÕES ALÉRGICAS, INCLUSIVE SINTOMAS DE ANAFILAXIA E EPISÓDIOS ASMÁTICOS COM RISCO DE VIDA OU MENOS SEVEROS EM ALGUNS INDIVÍDUOS SUSCETÍVEIS. A PREVALÊNCIA GLOBAL DE SENSIBILIDADE A SULFITOS NA POPULAÇÃO EM GERAL É DESCONHECIDA E PROVAVELMENTE BAIXA. A SENSIBILIDADE A SULFITO É ENCONTRADA MAIS FREQUENTEMENTE EM INDIVÍDUOS ASMÁTICOS DO QUE NOS NÃO-ASMÁTICOS. OS CORTICOSTEROIDES PODEM EXACERBAR AS INFECÇÕES FÚNGICAS SISTÊMICAS E, PORTANTO, NÃO DEVEM SER USADOS NA PRESENÇA DE TAIS INFECÇÕES, A MENOS QUE SEJAM NECESSÁRIOS PARA O CONTROLE DE REAÇÕES MEDICAMENTOSAS DEVIDO À ANFOTERICINA B. ALÉM DISSO, FORAM REPORTADOS CASOS NOS QUAIS, O USO CONCOMITANTE DE ANFOTERICINA B E HIDROCORTISONA FOI SEGUIDO DE HIPERTROFIA CARDÍACA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA. RELATOS DA LITERATURA SUGEREM UMA APARENTE ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE CORTICOSTEROIDES E RUPTURA DA PAREDE LIVRE DO VENTRÍCULO ESQUERDO APÓS INFARTO RECENTE DO MIOCÁRDIO; PORTANTO, TERAPIA COM CORTICOSTEROIDES DEVE SER UTILIZADA COM MUITA CAUTELA NESTES PACIENTES. DOSES MÉDIAS E GRANDES DE HIDROCORTISONA OU CORTISONA PODEM CAUSAR ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL, RETENÇÃO DE SAL E ÁGUA E MAIOR EXCREÇÃO DE POTÁSSIO. TAIS EFEITOS SÃO MENOS PROVÁVEIS COM OS DERIVADOS SINTÉTICOS, SALVO QUANDO SE UTILIZAM GRANDES DOSES. PODE SER NECESSÁRIA A RESTRIÇÃO DIETÉTICA DE SAL E SUPLEMENTAÇÃO DE POTÁSSIO. TODOS OS CORTICOSTEROIDES AUMENTAM A EXCREÇÃO DE CÁLCIO. INSUFICIÊNCIA ADRENOCORTICAL SECUNDÁRIA INDUZIDA POR DROGAS PODE RESULTAR DA RETIRADA MUITO RÁPIDA DE CORTICOSTEROIDE E PODE SER MINIMIZADA PELA REDUÇÃO POSOLÓGICA GRADUAL. ESTE TIPO DE INSUFICIÊNCIA RELATIVA PODE PERSISTIR POR MESES APÓS A CESSAÇÃO DO TRATAMENTO. POR ISSO, EM QUALQUER SITUAÇÃO DE ESTRESSE QUE OCORRA DURANTE ESSE PERÍODO, DEVE-SE REINSTITUIR A TERAPIA CORTICOSTEROIDE OU AUMENTAR A POSOLOGIA EM USO, DADA A POSSIBILIDADE DE PREJUDICAR-SE A SECREÇÃO MINERALOCORTICOIDE, DEVE-SE ADMINISTRAR CONJUNTAMENTE SAL E/OU MINERALOCORTICOIDE. APÓS TERAPIA PROLONGADA, A RETIRADA DOS CORTICOSTEROIDES PODE RESULTAR EM SINTOMAS DE SÍNDROME DA RETIRADA DE CORTICOSTEROIDES, COMPREENDENDO FEBRE, MIALGIA, ARTRALGIA E MAL-ESTAR. ISSO PODE OCORRER MESMO EM PACIENTES SEM SINAIS DE INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL. DEVIDO À OCORRÊNCIA DE RAROS CASOS DE REAÇÕES ANAFILACTÓIDES EM PACIENTES SOB TRATAMENTO CORTICOSTEROIDE POR VIA PARENTERAL, DEVE-SE TOMAR MEDIDAS DE PRECAUÇÃO APROPRIADAS ANTES DA ADMINISTRAÇÃO, ESPECIALMENTE QUANDO O PACIENTE TEM ANTECEDENTES DE ALERGIA A QUALQUER MEDICAMENTO. A ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS COM VÍRUS VIVOS É CONTRAINDICADA EM INDIVÍDUOS RECEBENDO DOSES IMUNOSSUPRESSORAS DE CORTICOSTEROIDES. SE FOREM ADMINISTRADAS VACINAS COM VÍRUS OU BACTÉRIAS INATIVADAS EM INDIVÍDUOS RECEBENDO DOSES IMUNOSSUPRESSORAS DE CORTICOSTEROIDES, A RESPOSTA ESPERADA DE ANTICORPOS SÉRICOS PODE NÃO SER OBTIDA. ENTRETANTO, PODE SER FEITO PROCEDIMENTO DE IMUNIZAÇÃO EM PACIENTES QUE ESTEJAM RECEBENDO CORTICOSTEROIDES COMO TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO COMO, POR EXEMPLO, NA DOENÇA DE ADDISON.

O uso de Decadron Injetável em altas dosagens ou por tempo prolongado pode causar imunossupressão semelhante a outros corticosteroides.

MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES PODEM ATIVAR FOCOS PRIMÁRIOS DE TUBERCULOSE. OS MÉDICOS QUE ACOMPANHAM PACIENTES SOB IMUNOSSUPRESSÃO DEVEM ESTAR ALERTAS QUANTO À POSSIBILIDADE DE SURGIMENTO DE DOENÇA ATIVA, TOMANDO, ASSIM, TODOS OS CUIDADOS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOZE E TRATAMENTO.

O USO DE DECADRON INJETÁVEL NA TUBERCULOSE ATIVA DEVE RESTRINGIR-SE AOS CASOS DE DOENÇA FULMINANTE OU DISSEMINADA, EM QUE SE USA O CORTICOSTEROIDE PARA O CONTROLE DA DOENÇA, EM CONJUNÇÃO COM O TRATAMENTO ANTITUBERCULOSO ADEQUADO. SE HOUVER INDICAÇÃO DE CORTICOSTEROIDES EM PACIENTES COM TUBERCULOSE LATENTE OU REAÇÃO À TUBERCULINA, TORNA-SE MÍSTER ESTREITA OBSERVAÇÃO, DADA A POSSIBILIDADE DE OCORRER REATIVAÇÃO DA MOLÉSTIA. DURANTE TRATAMENTO CORTICOSTEROIDE PROLONGADO, ESSES PACIENTES DEVEM RECEBER QUIMIOPROFILAXIA. OS ESTEROIDES DEVEM SER UTILIZADOS COM CAUTELA NA COLITE ULCERATIVA INESPECÍFICA, SE HOUVER PROBABILIDADE DE IMINENTE PERFURAÇÃO, ACESSOS OU OUTRAS INFECÇÕES PIOGÊNICAS, DIVERTICULITE, ANASTOMOSE INTESTINAL RECENTE, ÚLCERA PÉPTICA ATIVA OU LATENTE, INSUFICIÊNCIA RENAL, HIPERTENSÃO, OSTEOPOROSE E "MIASTENIA GRAVIS". SINAIS DE IRRITAÇÃO PERITONEAL, APÓS PERFURAÇÃO GASTROINTESTINAL, EM PACIENTES RECEBENDO GRANDES DOSES DE CORTICOSTEROIDES, PODEM SER MÍNIMOS OU AUSENTES. TEM SIDO RELATADA EMBOLIA GORDUROSA COMO POSSÍVEL COMPLICAÇÃO DO HIPERCORTISONISMO. NOS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO E NOS CIRRÓTICOS HÁ MAIOR EFEITO DOS CORTICOSTEROIDES. EM ALGUNS PACIENTES OS ESTEROIDES PODEM AUMENTAR OU DIMINUIR A MOTILIDADE E O NÚMERO DE ESPERMATOZOIDES. OS CORTICOSTEROIDES PODEM MASCARAR ALGUNS SINAIS DE INFECÇÃO E NOVAS INFECÇÕES PODEM APARECER DURANTE O SEU USO. NA MALÁRIA CEREBRAL, O USO DE CORTICOSTEROIDES ESTÁ ASSOCIADO COM PROLONGAMENTO DO COMA E A MAIOR INCIDÊNCIA DE PNEUMONIA E HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL. OS CORTICOSTEROIDES PODEM ATIVAR AMEBÍASE LATENTE OU ESTRONGILOIDÍASE OU EXACERBAR A MOLÉSTIA ATIVA. PORTANTO, É RECOMENDADO EXCLUIR A AMEBÍASE LATENTE OU ATIVA E A ESTRONGILOIDÍASE ANTES DE INICIAR A TERAPIA COM CORTICOSTEROIDE EM QUALQUER PACIENTE SOB O RISCO OU COM SINTOMAS SUGESTIVOS DESSAS CONDIÇÕES. O USO PROLONGADO DOS CORTICOSTEROIDES PODE PRODUIR CATARATA SUBCAPSULAR POSTERIOR, GLAUCOMA COM POSSÍVEL LESÃO DO NERVO ÓPTICO E ESTIMULAR O DESENVOLVIMENTO DE INFECÇÕES OCULARES SECUNDÁRIAS DEVIDAS A FUNGOS OU VÍRUS. CORTICOSTEROIDES DEVEM SER USADOS COM CUIDADO EM PACIENTES COM HERPES SIMPLES OFTÁLMICO DEVIDO À POSSIBILIDADE DE PERFURAÇÃO CORNEANA. AS CRIANÇAS DE

QUALQUER IDADE, EM TRATAMENTO PROLONGADO COM CORTICOSTEROIDES, DEVEM SER CUIDADOSAMENTE OBSERVADAS QUANTO AO SEU CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO. A INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR DE CORTICOSTEROIDE PODE PRODUZIR EFEITOS SISTÊMICOS E LOCAIS. PRONUNCIADO AUMENTO DA DOR ACOMPANHADO DE TUMEFACÇÃO LOCAL, MAIOR RESTRIÇÃO DO MOVIMENTO ARTICULAR, FEBRE E MAL-ESTAR SÃO SUGESTIVOS DE ARTRITE SÉPTICA. SE OCORRER ESTA COMPLICAÇÃO E CONFIRMAR-SE O DIAGNÓSTICO DE "SEPSIS", DEVE-SE INSTITUIR TERAPIA ANTIMICROBIANA ADEQUADA. DEVE-SE EVITAR A INJEÇÃO LOCAL DE ESTEROIDE EM ÁREA INFECTADA. É NECESSÁRIO O EXAME ADEQUADO DE QUALQUER LÍQUIDO PRESENTE NA ARTICULAÇÃO, A FIM DE SE EXCLUIR PROCESSOS SÉPTICOS. FREQUENTES INJEÇÕES INTRA-ARTICULARES PODEM RESULTAR EM DANO PARA OS TECIDOS ARTICULARES. OS CORTICOSTEROIDES NÃO DEVEM SER INJETADOS EM ARTICULAÇÕES INSTÁVEIS. OS PACIENTES DEVEM SER ENÉRGICAMENTE ADVERTIDOS SOBRE A IMPORTÂNCIA DE NÃO USAREM DEMASIADAMENTE AS ARTICULAÇÕES SINTOMATICAMENTE BENEFICIADAS ENQUANTO O PROCESSO INFLAMATÓRIO PERMANECER ATIVO.

USO NA GRAVIDEZ E LACTAÇÃO: PELO FATO DE NÃO SE TEREM REALIZADOS ESTUDOS DE REPRODUÇÃO HUMANA COM CORTICOSTEROIDES, O USO DESTAS SUBSTÂNCIAS NA GRAVIDEZ OU NA MULHER EM IDADE FÉRTIL REQUER QUE OS BENEFÍCIOS PREVISTOS SEJAM CONFRONTADOS COM OS POSSÍVEIS RISCOS PARA A MÃE E O EMBRIÃO OU FETO. CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES QUE RECEBERAM DURANTE A GRAVIDEZ DOSES SUBSTANCIAIS DE CORTICOSTEROIDES DEVEM SER CUIDADOSAMENTE OBSERVADAS QUANTO A SINAIS DE HIPOADRENALISMO. OS CORTICOSTEROIDES APARECEM NO LEITE MATERNO E PODEM INIBIR O CRESCIMENTO, INTERFERIR NA PRODUÇÃO ENDÓGENA DE CORTICOSTEROIDES OU CAUSAR OUTROS EFEITOS INDESEJÁVEIS. MÃES QUE TOMAM DOSES FARMACOLÓGICAS DE CORTICOSTEROIDES DEVEM SER ADVERTIDAS NO SENTIDO DE NÃO AMAMENTAREM.

Interações medicamentosas

O ácido acetilsalicílico deve ser utilizado cautelosamente em conjunção com os corticosteroides na hipoprotrombinemia. A fenitoína, o fenobarbital, a efedrina e a rifampicina podem aumentar a depuração metabólica dos corticosteroides, suscitando redução dos níveis sanguíneos e diminuição de sua atividade fisiológica, o que exigirá ajuste na sua posologia. Essas interações podem interferir nos testes de supressão da dexametasona, que poderão ser interpretados com cautela durante a administração destas drogas. Foram relatados resultados falsos-negativos no teste de supressão da dexametasona em pacientes tratados com indometacina. O tempo de protrombina deve ser verificado frequentemente nos pacientes que estejam recebendo simultaneamente corticosteroides e anticoagulantes cumarínicos, dadas as referências de que os corticosteroides têm alterado a resposta a estes anticoagulantes. Estudos têm mostrado que o efeito usual da adição dos corticosteroides é a inibição da resposta aos cumarínicos, embora tenham havido algumas referências conflitantes de potencialização, não-corroborada por estudos. Quando simultaneamente se administram os corticosteroides e diuréticos depletadores de potássio, os pacientes devem ser observados estritamente quanto ao desenvolvimento de hipocalcemia. Além disso, os corticosteroides podem afetar os testes de nitroazultetrazol (NBT) para infecção bacteriana, produzindo resultados falso-negativos. O uso de anticoncepcionais orais pode inibir o metabolismo hepático do corticoide. Pela ação hiperglicemiante do Decadron Injetável, o uso com hipoglicemiantes orais e insulina necessita de ajuste de dose de uma ou ambas as drogas.

Reações adversas

DISTÚRBIOS HIDRO-ELETROLÍTICOS: RETENÇÃO DE SÓDIO, RETENÇÃO DE LÍQUIDO, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA EM PACIENTES SUSCETÍVEIS, PERDA DE POTÁSSIO, ALCALOSE HIPOCALÊMICA E HIPERTENSÃO.

MUSCULOESQUELÉTICOS: FRAQUEZA MUSCULAR, MIOPATIA ESTEROIDE, PERDA DE MASSA MUSCULAR, OSTEOPOROSE, FRATURAS POR COMPRESSÃO VERTEBRAL, NECROSE ASSÉPTICA DAS CABEÇAS FEMORAIS E UMERAIS, FRATURA PATOLÓGICA DOS OSSOS LONGOS E RUPTURA DE TENDÃO.

GASTROINTESTINAIS: ÚLCERA PÉPTICA COM EVENTUAL PERFURAÇÃO E HEMORRAGIA, PERFURAÇÃO DE INTESTINO GROSSO E DELGADO, PARTICULARMENTE EM PACIENTES COM DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA, PANCREATITE, DISTENSÃO ABDOMINAL E ESOFAGITE ULCERATIVA.

DERMATOLÓGICOS: RETARDO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS, ADELGAÇAMENTO E FRAGILIDADE DA PELE, PETÉQUIAS E EQUIMOSAS, ERITEMA, HIPERSUDORESE, PODE SUPRIMIR AS REAÇÕES AOS TESTES CUTÂNEOS, ARDOR OU FORMIGAMENTO, MORMENTE NA ÁREA PERINEAL (APÓS INJEÇÃO INTRAVENOSA). OUTRAS REAÇÕES CUTÂNEAS, TAIS COMO DERMATITE ALÉRGICA, URTICÁRIA E EDEMA ANGIONEURÓTICO.

NEUROLÓGICOS: CONVULSÕES, AUMENTO DA PRESSÃO INTRACRANIANA COM PAPELEDEMA (PSEUDOTUMOR CEREBRAL), GERALMENTE APÓS TRATAMENTO, VERTIGEM, CEFALÉIA E DISTÚRBIOS PSÍQUICOS.

ENDÓCRINOS: IRREGULARIDADES MENSTRUAIS, DESENVOLVIMENTO DE ESTADO CUSHINGOIDE, SUPRESSÃO DO CRESCIMENTO DA CRIANÇA, AUSÊNCIA DA RESPOSTA SECUNDÁRIA ADRENOCORTICAL E HIPOFISÁRIA, PARTICULARMENTE POR OCASIÃO DE SITUAÇÃO ESTRESSANTE, TAIS COMO TRAUMAS, CIRURGIAS OU ENFERMIDADES, DIMINUIÇÃO DA TOLERÂNCIA AOS CARBOIDRATOS, MANIFESTAÇÃO DO DIABETE MELITO LATENTE, AUMENTO DAS NECESSIDADES DE INSULINA OU DE AGENTES HIPOGLICEMIANTE ORAIS NO DIABETE E HIRSUTISMO.

OFTÁLMICOS: CATARATA SUBCAPSULAR POSTERIOR, AUMENTO DA PRESSÃO INTRA-OCULAR, GLAUCOMA E EXOFTALMO.

METABÓLICOS: BALANÇO NITROGENADO NEGATIVO DEVIDO AO CATABOLISMO PROTEICO.

CARDIOVASCULARES: RUPTURA DO MIOCÁRDIO APÓS INFARTO RECENTE DO MIOCÁRDIO, CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA EM CRIANÇAS NASCIDAS ABAIXO DO PESO (VIDE "PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS").

OUTROS: REAÇÕES ANAFILACTÓIDES OU DE HIPERSENSIBILIDADE, TROMBOEMBOLIA, GANHO DE PESO, AUMENTO DE APETITE, NÁUSEA, MAL-ESTAR, SOLUÇOS. AS SEGUINTE REAÇÕES ADVERSAS ADICIONAIS SÃO RELACIONADAS COM O TRATAMENTO CORTICOSTEROIDE PARENTERAL: RAROS CASOS DE CEGUEIRA ASSOCIADOS COM TRATAMENTO INTRALESIONAL NA REGIÃO DA FACE E DA CABEÇA, HIPERPIGMENTAÇÃO OU HIPOPIGMENTAÇÃO, ATROFIA SUBCUTÂNEA E CUTÂNEA, ABSCESSO ESTÉRIL, FOGACHO APÓS INJEÇÃO (EM SEGUIDA AO USO INTRA-ARTICULAR), ARTROPATIA DO TIPO CHARCOT.

Posologia

Decadron Injetável é apresentado nas seguintes concentrações: Decadron Injetável 4 mg - cada ml contém 4 mg de fosfato dissódico de dexametasona (igual a 3,33 mg de dexametasona ou cerca de 100 mg de hidrocortisona); Decadron Injetável 2 mg - cada ml contém 2 mg de fosfato dissódico de dexametasona. Estes produtos, como muitas outras preparações contendo esteroides, são sensíveis ao calor. Portanto, quando se deseja esterilizar externamente a ampola, não se deve autoclavá-la. Proteger contra o congelamento. Esta preparação pode ser retirada diretamente da ampola para aplicação, sem necessidade de mistura ou diluição. Ou se preferido, pode ser adicionada a solução fisiológica ou glicosada, sem perda de potência, e administrado gota a gota por via intravenosa. Soluções utilizadas para administração intravenosa, ou diluição posterior deste produto, não devem conter preservativos quando usadas no neonato, especialmente na criança prematura. Quando Decadron Injetável é adicionado à solução de infusão intravenosa, a mistura deve ser utilizada dentro de 24 horas, pois soluções de infusão não contém conservantes. Devem observar-se as técnicas de assepsia usualmente indicadas para injeções.

INJEÇÃO INTRAVENOSA E INTRAMUSCULAR - a posologia inicial de Decadron Injetável usualmente utilizada pode variar de 0,5 a 20 mg por dia, dependendo da doença específica a ser tratada. Geralmente, a faixa posológica parenteral é um terço ou a metade da dose oral, dada a cada 12 horas. Entretanto, em certas situações agudas, desesperadoras, com risco de vida, foram administradas doses maiores do que as recomendadas. Nestas circunstâncias, deve-se ter em mente que a absorção é mais lenta pela via intramuscular. DEVE SER RESSALTADO QUE AS EXIGÊNCIAS POSOLÓGICAS SÃO VARIÁVEIS E DEVEM SER INDIVIDUALIZADAS COM BASE NA DOENÇA A SER TRATADA E NA RESPOSTA DO PACIENTE. Se o uso do medicamento tiver que ser suspenso depois de administrado durante alguns dias, recomenda-se fazê-lo gradual e não-subitamente. Em emergências, a dose usual de Decadron Injetável para injeção intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) é de 1 a 5 ml (4 a 20 mg); no choque deve ser utilizada apenas a via IV. Esta dose pode ser repetida até observar-se resposta adequada. Após melhora inicial, doses únicas de 0,5 a 1,0 ml (2 a 4 mg) devem ser repetidas segundo as necessidades. A posologia total diária geralmente não precisa exceder 20 ml (80 mg), ainda que se trate de afecção grave. Quando se deseja efeito máximo e constante, a posologia deve ser repetida com intervalos de três a quatro horas, ou mantidas gota a gota por via IV lenta. As injeções intravenosas e intramusculares são aconselhadas nas doenças agudas. Uma vez superada a fase aguda, e tão logo seja possível, substitui-se as injeções pela terapia esteroide por via oral.

Choque (de origem hemorrágica, traumática ou cirúrgica): a dose usual é de 2 a 6 mg/kg de peso corpóreo, dada de uma só vez, em injeção intravenosa. Pode ser repetida após 2 a 6 horas, se o choque persistir. Como alternativa administram-se de uma só vez 2 a 6 mg/kg de peso corpóreo de Decadron Injetável em injeção intravenosa, seguida imediatamente pela mesma dose em gotejamento intravenoso. A terapia com Decadron Injetável é auxiliar e não-substituta da terapia convencional (vide "Precauções e Advertências"). A administração de terapia corticosteroide em altas doses deve ser continuada apenas até que a condição do paciente tenha se estabilizado, o que usualmente não vai além de 48 a 72 horas.

Choque (de origem hemorrágica, traumática ou cirúrgica): a dose usual é de 2 a 6 mg/kg de peso corpóreo, dada de uma só vez, em injeção intravenosa. Pode ser repetida após 2 a 6 horas, se o choque persistir. Como alternativa administram-se de uma só vez 2 a 6 mg/kg de peso corpóreo de Decadron Injetável em injeção intravenosa, seguida imediatamente pela mesma dose em gotejamento intravenoso. A terapia com Decadron Injetável é auxiliar e não-substituta da terapia convencional (vide "Precauções e Advertências"). A administração de terapia corticosteroide em altas doses deve ser continuada apenas até que a condição do paciente tenha se estabilizado, o que usualmente não vai além de 48 a 72 horas.

Edema cerebral: associado com tumor cerebral primário ou metastático, neurocirurgia, trauma craniano, pseudotumor cerebral ou no pré-operatório de pacientes com aumento da pressão intracraniana secundária a tumor cerebral: inicialmente 10 mg (2,5 ml) de Decadron Injetável pela via intravenosa, seguidos de 4 mg (1 ml) pela via intramuscular a cada 6 horas, até cederem os sintomas do edema cerebral. Usualmente, nota-se a resposta dentro de 12 a 24 horas; após 2 a 4 dias pode-se reduzir gradualmente a posologia até cessar a administração no período de 5 a 7 dias. Altas doses de Decadron Injetável são recomendadas para iniciar terapia intensiva a curto prazo do edema cerebral agudo, com risco de vida. Após o esquema posológico "de ataque" do primeiro dia de tratamento, a posologia é reduzida gradualmente durante o período de 7-10 dias, e a seguir, reduzida a zero nos próximos 7 - 10 dias. Quando se requer terapia de manutenção, deve-se passar para Decadron oral, tão logo seja possível.

Sugestão de esquema posológico em altas doses no edema cerebral (vide Quadro abaixo).

Esquema de altas doses proposto para edema cerebral

Dose inicial	Adultos 50 mg IV	Crianças (35 kg ou mais) 25 mg IV	Crianças (menos de 35 kg) 20 mg
1º dia	8 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
2º dia	8 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
3º dia	8 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 3 horas
4º dia	4 mg IV cada 2 horas	4 mg IV cada 4 horas	4 mg IV cada 6 horas
5º - 8º dia	4 mg IV cada 4 horas	4 mg IV cada 6 horas	2 mg IV cada 6 horas
após este período	reduzir 4 mg diariamente	reduzir 2 mg diariamente	reduzir 1 mg diariamente

No controle paliativo de pacientes com tumores cerebrais recidivantes ou inoperáveis: o tratamento de manutenção deve ser individualizado com Decadron Injetável, Decadron comprimidos ou Decadron elixir. A posologia de 2 mg, 2 a 3 vezes por dia, pode ser eficaz.

Associado com acidente vascular cerebral agudo (excluindo hemorragia intracerebral): inicialmente 10 mg (2,5 ml) de Decadron Injetável pela via intravenosa, seguidos de 4 mg pela via intramuscular a cada 6 horas, durante 10 dias. Nos 7 dias subsequentes, as doses devem ser gradualmente ajustadas até chegar a zero.

Deve-se utilizar a menor posologia necessária para o edema cerebral.

TERAPIA COMBINADA: nos distúrbios alérgicos agudos autolimitados ou nos surtos agudos dos distúrbios alérgicos crônicos (por exemplo: rinites alérgicas agudas, acessos de asma brônquica alérgica sazonal, urticária medicamentosa e dermatose de contato), sugere-se o seguinte esquema posológico combinando as terapias parenteral e oral:

1º dia: injeção intramuscular de 1 ou 2 ml (4 ou 8 mg) de Decadron Injetável. Posologia total diária: 4 ou 8 mg.

2º dia: 2 comprimidos de 0,5 mg de Decadron, duas vezes por dia. Posologia total diária: 4 comprimidos.

3º dia: 2 comprimidos de 0,5 mg de Decadron, duas vezes por dia. Posologia total diária: 4 comprimidos.

4º dia: 1 comprimido de 0,5 mg de Decadron, duas vezes por dia. Posologia total diária: 2 comprimidos.

5º dia: 1 comprimido de 0,5 mg de Decadron, duas vezes por dia. Posologia total diária: 2 comprimidos.

6º dia: 1 comprimido de 0,5 mg de Decadron, por dia. Posologia total diária: 1 comprimido.

7º dia: 1 comprimido de 0,5 mg de Decadron, por dia. Posologia total diária: 1 comprimido.

8º dia: exame clínico de controle.

Injeções intra-articulares, intralesionais e nos tecidos moles: as injeções intra-articulares, intralesionais e nos tecidos moles geralmente são utilizadas quando as articulações ou áreas afetadas limitam-se a um ou dois locais.

Eis algumas das doses únicas usuais:

LOCAL DA INJEÇÃO	VOLUME DA INJEÇÃO (ML)	QUANTIDADE DE FOSFATO DE DEXAMETASONA (MG)
Grandes articulações (por ex. joelho)	0,5 a 1	2 a 4
Pequenas articulações (por ex. interfalangeanas, temporomandibular)	0,2 a 0,25	0,8 a 1
Bolsas sinoviais	0,5 a 0,75	2 a 3
Bainhas tendinosas	0,1 a 0,25	0,4 a 1
Infiltração nos tecidos	0,5 a 1,5	2 a 6
Gânglios (cistos)	0,25 a 0,5	1 a 2

A frequência da injeção varia desde uma vez, cada 3 a 5 dias, até uma vez, cada 2 a 3 semanas, dependendo da resposta ao tratamento.

Síndrome de sofrimento respiratório neonatal: profilaxia pré-natal.

A posologia recomendada de Decadron Injetável é de 5 mg (1,25 ml), administrado por via intramuscular na mãe cada 12 horas até o total de quatro doses. A administração deve ser iniciada de preferência entre 24 horas a sete dias antes da data estimada do parto.

Conduta na superdosagem

São raros os relatos de toxicidade aguda e/ou morte por superdosagem de glicocorticoides. Para a eventualidade de ocorrer superdosagem não há antídoto específico, o tratamento é de suporte e sintomático.

A DL 50 oral de dexametasona em camundongos fêmeas foi de 6,5 g/kg.

A DL 50 intravenosa de fosfato dissódico de dexametasona em camundongos fêmeas foi de 794 mg/kg.

Pacientes idosos

As mesmas orientações dadas aos adultos devem ser seguidas para os pacientes idosos, observando-se as recomendações específicas para grupos de pacientes descritos nos itens "Precauções e Advertências" e "Contraindicações".

USO INTRAVENOSO, INTRAMUSCULAR, INTRA-ARTICULAR, INTRALESIONAL OU NOS TECIDOS MOLES

MS - 1.0573.0302

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP nº 30.138

Registrado por: **Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Via Dutra, km 222,2 - Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91 - Indústria Brasileira

Fabricado por: **Biosintética Farmacêutica Ltda**

São Paulo - SP

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ANEXO C

achē

Montelair

montelukaste de sódio

Granulado

USO ORAL
USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Granulado 4 mg: embalagens com 10 e 30 sachês de 350 mg.

COMPOSIÇÃO

Cada sachê de MONTELAIR contém:
montelukaste de sódio
(equivalente a 4,0 mg de montelukaste)4,2 mg
Excipientes: hiprolose, estearato de magnésio e manitol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

MONTELAIR é um medicamento para o tratamento da asma que age como antagonista do receptor de leucotrienos. Os leucotrienos são substâncias produzidas por células sanguíneas que causam estreitamento, inchaço das vias aéreas e também causam os sintomas alérgicos. Com o bloqueio da ação dos leucotrienos, os sintomas alérgicos e da asma melhoram e as crises de asma são prevenidas.

Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização.

Prazo de validade

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Gravidez e lactação

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

É importante que você ou sua criança continuem tomando MONTELAIR diariamente, conforme prescrito pelo médico, mesmo quando você ou sua criança não apresentarem sintomas ou mesmo durante uma crise de asma.

Se os sintomas da asma piorarem, você deve contatar seu médico imediatamente.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. As mais comuns relatadas nos estudos foram dor abdominal, dor de cabeça, sede, diarreia, hiperatividade, asma, pele escamosa ou prurido e erupção cutânea. Estas reações geralmente são leves e ocorreram tanto em pacientes tratados com MONTELAIR quanto em pacientes tratados com placebo (comprimido que não contém medicação).

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

rinite alérgica, os CysLT são associados aos sintomas e liberados da mucoosa nasal depois da exposição ao alérgeno durante as fases de reação precoce e tardia. A provocação intranasal com os CysLTs tem mostrado aumentar a resistência da via nasal e os sintomas da obstrução nasal. O montelukaste é um potente composto ativo por via oral que melhora significativamente os parâmetros da inflamação asmática. Com base nos bioensaios bioquímicos e farmacológicos, ele se liga com alta afinidade e seletividade ao receptor CysLT₁ (preferindo-o a outros receptores farmacologicamente importantes das vias aéreas, tais como os receptores prostanoídes, colinérgicos ou β-adrenérgicos). O montelukaste inibe as ações fisiológicas do LTC₄, LTD₄ e LTE₄ no receptor CysLT₁ sem atividade agonista.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O montelukaste de sódio é rápido e quase completamente absorvido após a administração oral. A C_{max} dos sachês de 4 mg é atingida cerca 2 horas após a administração a pacientes pediátricos de dois a cinco anos de idade em jejum. A co-administração de papinha de maçã ou de uma refeição-padrão com os grânulos orais não teve efeito significativo na farmacocinética de montelukaste de sódio. Estudos clínicos também demonstraram o perfil de segurança de montelukaste quando os grânulos orais de 4 mg foram administrados, independentemente do horário de ingestão de alimentos.

Metabolismo

O montelukaste de sódio é amplamente metabolizado. Em estudos nos quais se utilizou doses terapêuticas, as concentrações plasmáticas dos metabólitos do montelukaste de sódio, em estado de equilíbrio, são indetectáveis em adultos e em pacientes pediátricos.

Estudos *in vitro* em microsossomos de fígado humano indicam que as isoenzimas do citocromo P450 3A4 e 2C9 estão envolvidas no metabolismo do montelukaste de sódio. Resultados de estudos posteriores *in vitro* em microsossomos de fígado humano demonstraram que as concentrações plasmáticas terapêuticas do montelukaste de sódio não inibem as isoenzimas 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6 do citocromo P450.

Distribuição

A ligação do montelukaste de sódio às proteínas plasmáticas é superior a 99%. O volume de distribuição em estado de equilíbrio do montelukaste de sódio é de aproximadamente 8 a 11 litros. Estudos em ratos, que utilizaram montelukaste de sódio marcado radioativamente, demonstraram mínima distribuição pela barreira hematoencefálica. Além disso, as concentrações do material radiomarcado, 24 horas após a dose, foram mínimas em todos os outros tecidos.

Excreção

A depuração plasmática do montelukaste de sódio é de aproximadamente 45 mL/min em adultos saudáveis. Após uma dose oral de montelukaste de sódio marcado radioativamente, 86% da radioatividade foi recuperada em coletas fecais durante 5 dias e < 0,2% foi recuperada na urina. Considerando-se as estimativas da biodisponibilidade oral do montelukaste de sódio, isso indica que o montelukaste de sódio e seus metabólitos são excretados quase que exclusivamente pela bile.

Em diversos estudos, a meia-vida plasmática média do montelukaste de sódio foi de 2,7 a 5,5 horas em jovens saudáveis. A farmacocinética do montelukaste de sódio é quase linear para doses de até 50 mg administradas por via oral. Nenhuma diferença na farmacocinética foi notada entre as doses administradas pela manhã ou à noite. Com a administração de 10 mg de montelukaste uma vez ao dia, houve pequeno acúmulo do medicamento inalterado no plasma (aproximadamente 14%).

Características Relacionadas aos Pacientes

Sexo

A farmacocinética do montelukaste de sódio é similar nos sexos masculino e feminino.

Idosos

O perfil farmacocinético e a biodisponibilidade oral de uma dose única de 10 mg de montelukaste de sódio são similares em jovens e idosos. A meia-vida plasmática do montelukaste de sódio é ligeiramente mais prolongada em idosos. Não é necessário ajuste posológico para idosos.

Raça

Diferenças farmacocinéticas relacionadas à raça não foram estudadas. Em estudos clínicos, não pareceu haver quaisquer diferenças em efeitos clinicamente importantes.

Insuficiência Hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e evidência clínica

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

Ingestão concomitante com outras substâncias

De maneira geral, MONTELAIR não interfere com outros medicamentos que você ou sua criança estejam tomando. Entretanto, é importante que você informe seu médico sobre todos os medicamentos que você ou sua criança estejam tomando ou que pretendam tomar, incluindo aqueles sem prescrição médica.

Contraindicações e precauções

MONTELAIR contraindicado para casos de hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

MONTELAIR não é indicado para o tratamento das crises agudas de asma. Se ocorrer uma crise, você ou sua criança devem seguir as instruções dadas pelo seu médico para esta situação.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

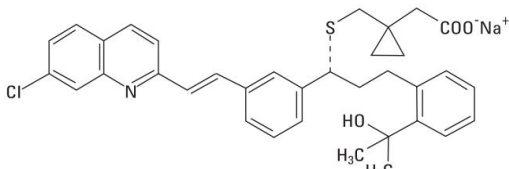
CARACTERÍSTICAS

DESCRIÇÃO

O montelucaste de sódio, princípio ativo de MONTELAIR, é um antagonista do receptor de leucotrienos seletivo e ativo por via oral que inibe o receptor de leucotrienos cisteínicos CysLT₁.

A fórmula química do montelucaste de sódio é: sal monossódico do ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil) etenil] fenil]-3-[2-(1-hidróxi-1-metiletil) fenil] propil]tio]metil]ciclopropanoacético.

A fórmula empírica é C₃₅H₃₅ClNNaO₃S, e seu peso molecular é de 608,18. Sua fórmula estrutural é apresentada a seguir:



O montelucaste de sódio é um pó branco a quase branco, higroscópico, opticamente ativo, livremente solúvel em etanol, metanol e água e praticamente insolúvel em acetona nítida.

Propriedades farmacológicas

Mecanismo de Ação

Os leucotrienos cisteínicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) são potentes eicosanóides inflamatórios, produtos do metabolismo do ácido araquidônico e liberados de várias células, incluindo mastócitos e eosinófilos. Esses importantes mediadores pró-asmáticos ligam-se aos receptores de leucotrienos cisteínicos (CysLT). O receptor CysLT tipo 1 (CysLT₁) encontra-se nas vias aéreas de humanos (incluindo as células musculares lisas e macrófagos da via aérea) e em outras células pró-inflamatórias (incluindo eosinófilos e determinadas células-tronco mielóides). Os CysLT foram correlacionados com a fisiopatologia da asma e da rinite alérgica. Na asma, os efeitos mediados pelos leucotrienos, inclusive um número de ações nas vias aéreas, incluem broncoconstrição, secreção de muco, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de eosinófilos. Na

Insuficiência Hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e evidência clínica de cirrose apresentaram evidência de redução do metabolismo de montelucaste de sódio, que resultou em um aumento de aproximadamente 41% da área média sob a curva de concentração plasmática (AUC) do montelucaste de sódio após uma dose única de 10 mg. A eliminação do montelucaste de sódio é ligeiramente prolongada quando comparada àquela observada em indivíduos saudáveis (meia-vida média de 7,4 horas). Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados clínicos em pacientes com insuficiência hepática grave (Escore de Child-Pugh > 9).

Insuficiência Renal

Uma vez que o montelucaste de sódio e seus metabólitos não são excretados na urina, a farmacocinética do montelucaste de sódio não foi avaliada em pacientes com insuficiência renal. Não é recomendado ajuste posológico para esses pacientes.

Pacientes Pediátricos

Estudos farmacocinéticos mostram que o perfil plasmático dos grânulos orais de 4 mg em pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade foi similar ao perfil plasmático dos comprimidos revestidos de 10 mg em adultos.

Os grânulos orais de 4 mg devem ser usados em pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade.

INDICAÇÕES

MONTELAIR é indicado para a profilaxia e o tratamento crônico da asma em pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade, incluindo a prevenção de sintomas diurnos e noturnos, da broncoconstrição induzida pelo exercício e o tratamento de pacientes com asma sensíveis à aspirina.

MONTELAIR é efetivo isoladamente ou em associação a outros medicamentos utilizados no tratamento da asma crônica. MONTELAIR pode ser utilizado concomitantemente a corticosteróides inalatórios com efeitos aditivos no controle da asma e para reduzir a dose do corticosteróide inalatório e manter a estabilidade clínica.

MONTELAIR é indicado para o alívio dos sintomas diurnos e noturnos da rinite alérgica em pacientes pediátricos de 2 anos a 5 anos de idade, incluindo congestão nasal, rinorreia, prurido nasal, espirros; congestão nasal ao despertar, dificuldade de dormir e despertares noturnos; lacrimação, hiperemia ocular.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

A eficácia oral de montelucaste de sódio para o tratamento das crises agudas de asma não foi estabelecida. Desta forma, MONTELAIR não deve ser usado para o tratamento das crises agudas de asma. Os pacientes devem ser aconselhados a ter disponível medicamento de resgate adequado.

Apesar das doses do corticosteróide inalatório usado concomitantemente poderem ser gradualmente reduzidas sob supervisão médica, MONTELAIR não deve substituir abruptamente os corticosteróides inalatórios ou orais.

A redução da dose do corticosteróide sistêmico em pacientes que recebem medicamentos para o tratamento da asma, inclusive antagonistas do receptor de leucotrienos, em casos raros, tem sido seguida pela ocorrência de um ou mais dos seguintes sintomas: eosinofilia, exantema vasculítico, piora dos sintomas pulmonares,

complicações cardíacas e/ou neuropatia, às vezes diagnosticada como síndrome de Churg-Strauss, vasculite eosinofílica sistêmica. Embora a relação causal com o antagonismo do receptor de leucotrienos não tenha sido estabelecida, cautela e monitoramento clínico são recomendados quando a redução de corticosteróide é considerada em pacientes que recebem MONTELAIR.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O montelucaste de sódio não foi estudado em gestantes. MONTELAIR deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Não se sabe se montelucaste de sódio é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando MONTELAIR for administrado a nutrizes.

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso Pediátrico

O montelucaste de sódio tem sido estudado em pacientes pediátricos de 6 meses a 14 anos de idade (veja POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO). O perfil de segurança e a eficácia em pacientes pediátricos mais jovens que 6 meses de idade não foram estudados.

Uso em Idosos

Em estudos clínicos, não houve diferenças relacionadas à idade no perfil de segurança e eficácia de montelucaste de sódio.

Carcinogênese

Não foram observadas evidências de carcinogenicidade após a administração de doses orais até 200 mg/kg/dia em ratos, com duração de 106 semanas, ou doses orais até 100 mg/kg/dia com duração de 92 semanas em camundongos. Estas doses equivalem a 1.000 vezes e 500 vezes a dose recomendada para adultos humanos.

Mutagênese

Demonstrou-se que o montelucaste de sódio não apresentou evidências de atividade genotóxica ou mutagênica nos seguintes ensaios: ensaio *in vitro* de mutagênese microbiana; ensaio de mutagênese em células de mamíferos V-79, com ou sem ativação metabólica; ensaio *in vitro* de eluição alcalina em hepatócitos de ratos, ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de ovário de hamster chinesa, com ou sem ativação enzimática; e no ensaio de aberração cromossômica em medula óssea de camundongos machos ou fêmeas.

Reprodução

A fertilidade e capacidade de reprodução não foram afetadas em estudos com ratos após a administração de doses orais de até 800 mg/kg/dia em ratos ou após a administração de doses orais de até 100 mg/kg/dia em ratas. Estas doses dão margem de, respectivamente, 4.000 vezes a 500 vezes a dose recomendada para um adulto humano.

Desenvolvimento

Nos estudos de toxicidade, não houve efeitos adversos relatados com doses de até 400 mg/kg/dia em ratos e com doses de até 100 mg/kg/dia em coelhos. Ocorreu exposição fetal ao montelucaste de sódio em ratos e coelhos e concentrações significativas de medicação foram observadas no leite de ratas lactantes.

Com base em um paciente adulto com peso de 50 kg.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

MONTELAIR pode ser administrado com outros medicamentos usados rotineiramente para a profilaxia e o tratamento crônico da asma e para o tratamento da rinite alérgica. Em estudos de interações medicamentosas, a dose terapêutica recomendada de montelucaste de sódio não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética dos seguintes medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, contraceptivos orais (etilnoretindiol/noretindrona 35 µg/1 mg), terfenadina, digoxina e varfarina. Embora não tenham sido realizados outros estudos específicos de interação, montelucaste de sódio foi usado em estudos clínicos concomitantemente à ampla variedade de medicamentos comumente prescritos, sem evidência de interações clínicas adversas. Essas medicações incluíram hormônios tireoidianos, sedativos hipnóticos, agentes anti-inflamatórios não esteróides, benzodiazepínicos e descongestionantes.

A área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) do montelucaste de sódio diminuiu aproximadamente 40% em indivíduos para os quais foi administrado fenobarbital concomitantemente. Não é recomendado ajuste posológico para MONTELAIR.

relatadas como relacionadas à medicação em > 1% dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e a uma incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo foram: diarreia, hipercinesia, asma, dermatite eczematosas e erupção cutânea. A incidência destas experiências adversas não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Adultos e adolescentes a partir de 15 anos de idade com rinite alérgica

Em estudos clínicos, montelucaste de sódio foi avaliado em 2.199 pacientes adultos a partir de 15 anos de idade no tratamento de rinite alérgica. O montelucaste de sódio administrado uma vez ao dia pela manhã ou à noite foi geralmente bem tolerado, com perfil de segurança similar ao do placebo. Em um estudo clínico controlado com placebo não foram relatadas experiências adversas como relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e a uma incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo. Em um estudo clínico, controlado com placebo, com 4 semanas de duração, o perfil de segurança foi consistente com o observado em estudos com 2 semanas de duração. Em todos os estudos, a incidência de sonolência foi similar à do placebo.

• Pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade com rinite alérgica Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 2 semanas, montelucaste de sódio foi avaliado em 280 pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade no tratamento de rinite alérgica. O montelucaste de sódio administrado uma vez ao dia à noite foi geralmente bem tolerado, com o perfil de segurança similar ao do placebo. Neste estudo, não foram relatadas experiências adversas como relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo.

Experiências adversas relatadas após a comercialização

Foram relatadas as seguintes reações adversas adicionais após a comercialização: reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, prurido, urticária e, muito raramente, infiltração eosinofílica hepática); anormalidades no padrão de sonhos e alucinações, sonolência, irritabilidade, agitação, insônia e muito raramente convulsão; náuseas, vômitos, dispepsia, diarreia; mialgia, incluindo câibras; aumento da propensão ao sangramento, hematoma; e edema.

POSOLOGIA

MONTELAIR deve ser administrado uma vez ao dia. Para asma, a dose deve ser administrada à noite. Para rinite alérgica, o horário da administração pode ser individualizado para atender às necessidades do paciente.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade com asma.

A posologia para pacientes de 6 meses a 2 anos de idade é de um sachê de grânulos orais de 4 mg diariamente.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com asma e/ou rinite alérgica

A posologia para pacientes de 2 a 5 anos de idade é de sachê de grânulos orais de 4 mg diariamente.

Administração dos grânulos orais:

Os grânulos orais de MONTELAIR podem ser administrados diretamente na boca ou misturados com uma colher cheia de alimentação leve (por exemplo, papinha de maçã) à temperatura ambiente ou fria. A embalagem deve ser mantida fechada até o momento do uso.

Depois de aberta, toda dose de MONTELAIR deve ser administrada imediatamente (no período de 15 minutos). Se misturado com algum alimento, MONTELAIR não deve ser armazenado para uso posterior. Os grânulos orais de MONTELAIR não foram desenvolvidos para serem dissolvidos em líquidos. Entretanto, líquidos podem ser administrados subsequentemente à administração.

Recomendações gerais

O efeito terapêutico de MONTELAIR sobre os parâmetros de controle da asma ocorre em 1 dia. MONTELAIR pode ser ingerido com ou sem alimento. Os pacientes devem ser aconselhados a continuar utilizando MONTELAIR quando a asma estiver controlada, bem como durante os períodos de exacerbação da asma.

Não é necessário ajuste posológico para pacientes pediátricos, idosos, pacientes com insuficiência renal ou com insuficiência hepática leve a moderada; também não são necessários ajustes posológicos em função do sexo dos pacientes.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

O montelucaste de sódio tem sido geralmente bem tolerado. As reações adversas, as quais foram usualmente leves, geralmente não requereram descontinuação da terapia. A incidência global das reações adversas relatadas com montelucaste de sódio foi comparável à do placebo.

• **Adultos e adolescentes a partir de 15 anos de idade com asma**
O montelucaste de sódio foi avaliado quanto ao perfil de segurança em estudos clínicos que envolveram aproximadamente 2.600 pacientes adultos e adolescentes ≥ 15 anos de idade. Em dois estudos com desenhos semelhantes, controlados com placebo durante 12 semanas, as únicas experiências adversas relatadas como relacionadas à medicação em $\geq 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo foram dor abdominal e cefaleia. A incidência destes eventos não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Cumulativamente, nos estudos clínicos, foram tratados com montelucaste de sódio 544 pacientes durante 6 meses, no mínimo; 253, durante um ano e 21, durante dois anos. Com o tratamento prolongado, o perfil de experiências adversas não se alterou significativamente.

• **Pacientes pediátricos de 6 a 14 anos de idade com asma**
O perfil de segurança de montelucaste de sódio também foi avaliado em aproximadamente 320 pacientes de 6 a 14 anos de idade. O perfil de segurança em pacientes pediátricos é geralmente similar ao perfil de segurança em adultos e ao do placebo. Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 8 semanas, a única experiência adversa relatada como relacionada à medicação em $> 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo foi cefaleia. A incidência de cefaleia não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Cumulativamente, 143 pacientes de 6 a 14 anos de idade foram tratados com montelucaste de sódio durante 3 meses, no mínimo, e 44, durante 6 meses ou mais. O perfil de experiências adversas não se alterou significativamente com o tratamento prolongado.

• **Pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade com asma**
O montelucaste de sódio foi avaliado em 573 pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade. Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 12 semanas, a única experiência adversa relatada como relacionada à medicação em $> 1\%$ dos pacientes tratados com montelucaste de sódio e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo foi sede. A incidência de sede não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Cumulativamente, 426 pacientes pediátricos de 2 a 5 anos de idade foram tratados com montelucaste de sódio por pelo menos 3 meses, 230 por 6 meses ou mais, e 63 pacientes por 12 meses ou mais. O perfil de experiências adversas não se alterou com o tratamento prolongado.

• **Pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade com asma**
O montelucaste de sódio foi avaliado em 175 pacientes pediátricos de 6 meses a 2 anos de idade. Em um estudo clínico controlado com placebo com duração de 6 semanas, as experiências adversas

do sexo dos pacientes.

Terapia com MONTELAIR e outros tratamentos para asma
MONTELAIR pode ser adicionado ao tratamento preexistente para a asma.

Redução em casos de terapia concomitante:

• **Com broncodilatadores:** MONTELAIR pode ser adicionado ao esquema terapêutico de pacientes que não estão adequadamente controlados somente com broncodilatadores. Quando for obtida resposta clínica (geralmente após a primeira dose), a terapia com broncodilatadores pode ser reduzida, conforme tolerado pelo paciente.

• **Com corticosteróides inalatórios:** o tratamento com MONTELAIR proporciona benefícios clínicos adicionais a pacientes tratados com corticosteróides inalatórios. As doses de corticosteróides podem ser reduzidas de acordo com a tolerabilidade do paciente, porém gradualmente e sob supervisão médica. Em alguns pacientes, a dose de corticosteróides inalatórios pode ser retirada. MONTELAIR não deve substituir abruptamente os corticosteróides inalatórios.

SUPERDOSAGEM

Não existem informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdosagem com MONTELAIR. Em estudos de asma crônica, montelucaste de sódio foi administrado em doses de até 200 mg/dia para pacientes adultos durante 22 semanas e, em estudos de curta duração, em doses de até 900 mg/dia por aproximadamente 1 semana, sem que tenham ocorrido experiências adversas clinicamente importantes.

Houve relatos de superdosagem aguda em crianças após a comercialização e nos estudos clínicos nos quais foram utilizados até 150 mg/dia de montelucaste de sódio, no mínimo. Os achados clínicos e laboratoriais foram consistentes com o perfil de segurança em pacientes adultos e em adolescentes. Na maioria dos casos de superdosagem, não houve experiências adversas relatadas. As experiências adversas mais frequentemente observadas foram sede, sonolência, midríase, hiperinesia e dor abdominal.

Não se sabe se o montelucaste de sódio é dialisável por hemodiálise ou diálise peritoneal.

PACIENTES IDOSOS

Em estudos clínicos, não houve diferenças relacionadas à idade no perfil de segurança e eficácia de montelucaste de sódio.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.0573.0405

Farmacêutico Responsável:
Wilson R. Farias - CRF-SP nº 9.555

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Via Dutra, km 222,2
Guarulhos - SP
CNPJ 60.659.463/0001-91
Indústria Brasileira

Número de Lote, Fabricação e Validade:
vide cartucho.



PH 4962 - BU 03 - SAP 4415800(D) 03/12

ANEXO D

Dental Traumatology

HOME

ABOUT ▾

CONTRIBUTE ▾

BROWSE ▾

Author Guidelines

Content of Author Guidelines: [1. General](#), [2. Ethical Guidelines](#), [3. Submission of Manuscripts](#), [4. Manuscript Types Accepted](#), [5. Manuscript Format and Structure](#), [6. After Acceptance](#)

gas

Useful Websites: [Submission Site](#), [Articles published in Dental Traumatology](#), [Author Services](#), [Wiley-Blackwell's Ethical Guidelines](#), [Guidelines for Figures](#)

1. GENERAL

Dental Traumatology is an international peer-reviewed journal which aims to convey scientific and clinical progress in all areas related to adult and pediatric dental traumatology. It aims to promote communication among clinicians, educators, researchers, administrators and others interested in dental traumatology. The journal publishes original scientific articles, review articles in the form of comprehensive reviews or mini reviews of a smaller area, short communication about clinical methods or techniques and case reports. The journal focuses on the following areas **as they relate to dental trauma**:

Epidemiology and Social Aspects
 Periodontal and Soft Tissue Aspects
 Endodontic Aspects
 Pediatric and Orthodontic Aspects
 Oral and Maxillofacial Surgery / Transplants/ Implants
 Esthetics / Restorations / Prosthetic Aspects
 Prevention and Sports Dentistry
 Epidemiology, Social Aspects, Education and Diagnostic Aspects.

Please read the instructions below carefully for details on the submission of manuscripts, the journal's requirements and standards as well as information concerning the procedure after a manuscript has been accepted for publication in *Dental Traumatology*. Authors are encouraged to visit [Wiley-Blackwell Author Services](#) for further information on the preparation and submission of articles and figures.

2. ETHICAL GUIDELINES

Dental Traumatology adheres to the following ethical guidelines for publication and research.

2.1. Authorship and Acknowledgements

Authors submitting a paper to the journal do so on the understanding that the manuscript has been read and approved by all authors and that all authors have agreed to submit the manuscript to the journal. ALL authors MUST have made an active and significant contribution to the development of the concept and/or design of the study, and/or analysis and interpretation of the data and/or the writing of the paper. ALL authors must have critically reviewed its content and must have approved the final version that is submitted to the journal for consideration for publication. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship.

Dental Traumatology adheres to the definition of authorship set up by The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to the ICMJE, the criteria for authorship should be based on: 1) substantial contributions to the concept and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data, 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content,

and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2 and 3.

It is a requirement that all authors have been declared as appropriate upon submission of the manuscript. Contributors who do not qualify as authors should be mentioned under the Acknowledgements section on the title page.

Acknowledgements: In the Acknowledgements section, you can specify contributors to the article other than the authors. The acknowledgements should be placed on the title page, and not in the main document, in order to allow blinded review.

2.2. Ethical Approvals

Human Studies and Subjects

For manuscripts reporting medical studies that involve human participants, a statement identifying the ethics committee that approved the study and confirmation that the study conforms to recognized standards is required, for example: Declaration of Helsinki; US Federal Policy for the Protection of Human Subjects; or European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice. It should also state clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Patient anonymity should be preserved. When detailed descriptions, photographs, or videos of faces or identifiable body parts are used that may allow identification, authors should obtain the individual's free prior informed consent. Authors do not need to provide a copy of the consent form to the publisher; however, in signing the author license to publish, authors are required to confirm that consent has been obtained. Wiley has a standard patient consent form available for use.

Animal Studies

A statement indicating that the protocol and procedures employed were ethically reviewed and approved, as well as the name of the body giving approval, must be included in the Methods section of the manuscript. Authors are encouraged to adhere to animal research reporting standards, for

procedures; experimental animals and housing and husbandry. Authors should also state whether experiments were performed in accordance with relevant institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals:

- US authors should cite compliance with the US National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, the US Public Health Service's Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals, and Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.
- UK authors should conform to UK legislation under the Animals (Scientific Procedures) Act 1986 Amendment Regulations (SI 2012/3039).
- European authors outside the UK should conform to Directive 2010/63/EU.

2.3 Clinical Trials

Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A CONSORT checklist should also be included in the submission material.

All manuscripts reporting results from a clinical trial must indicate that the trial was fully registered at a readily accessible website, e.g., www.clinicaltrials.gov.

2.4 DNA Sequences and Crystallographic Structure Determinations

Papers reporting protein or DNA sequences and crystallographic structure determinations will not be accepted without a Genbank or Brookhaven accession number, respectively. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

2.5 Conflict of Interest

Dental Traumatology requires that sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript must be fully acknowledged, and any potential grant holders should be

listed. Acknowledgements should be brief and should not include thanks to anonymous referees and editors. The Conflict of Interest Statement should be included within the title page, and not in the main document, in order to allow blinded review.

2.6 Appeal of Decision

The Editor's decision to accept, reject or require revision of a paper is final and it cannot be appealed.

2.7 Permissions

If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain the permission in writing and to provide copies to the Publishers of Dental Traumatology.

2.8 Copyright Transfer Agreement

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors of the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected, the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the **Copyright FAQs**.

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services and visit

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

Authors submitting a paper do so on the understanding that the work and its essential substance have not been published before and the paper is not being considered for publication elsewhere. The submission of the manuscript by the authors means that the authors automatically agree to assign exclusive copyright to Wiley-Blackwell if and when the manuscript is accepted for publication. The work shall not be published elsewhere in any language without the written consent of the publisher. The articles published in this journal are protected by copyright, which covers translation rights and the exclusive right to reproduce and distribute all of the articles printed in the journal. No material published in the journal may be stored on microfilm or videocassettes or in electronic database and the like or reproduced photographically without the prior written permission of the publisher.

Upon acceptance of a paper, authors are required to assign the copyright to publish their paper to Wiley-Blackwell. Assignment of the copyright is a condition of publication and papers will not be passed to the publisher for production unless copyright has been assigned. Papers subject to government or Crown copyright are exempt from this requirement; however, the form still has to be signed. A completed Copyright Transfer Agreement must be completed online before any manuscript can be published upon receiving notice of manuscript acceptance.

Production Editor

John Wiley & Sons Singapore Pte Ltd

Email: edt@wiley.com

2.9 OnlineOpen

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as being deposited in the funding agency's preferred archive.

For the full list of terms and conditions, see http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms.

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at: https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen_order.asp

Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

3. MANUSCRIPT SUBMISSION PROCEDURE

Manuscripts should be submitted electronically via the online submission site <http://mc.manuscriptcentral.com/dt>. The use of an online submission and peer review site enables immediate distribution of manuscripts and consequentially speeds up the review process. It also allows authors to track the status of their own manuscripts. Complete instructions for submitting a paper are available online and below. Further assistance can be obtained from the Editorial Office: EDToffice@wiley.com.

3.1. Getting Started

- Launch your web browser (supported browsers include Internet Explorer 6 or higher, Netscape 7.0, 7.1, or 7.2, Safari 1.2.4, or Firefox 1.0.4) and go to the journal's online Submission Site: <http://mc.manuscriptcentral.com/dt>
- Log-in or click the 'Create Account' option if you are a first-time user.

- If you are creating a new account.
 - After clicking on 'Create Account', enter your name and e-mail information and click 'Next'. Your e-mail information is very important.
 - Enter your institution and address information as appropriate, and then click 'Next.'
 - Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID), and then select your area of expertise. Click 'Finish'.
- If you have an account, but have forgotten your log in details, go to Password Help on the journals online submission system <http://mc.manuscriptcentral.com/dt> and enter your e-mail address. The system will send you an automatic user ID and a new temporary password.
- Log-in and select 'Author Centre.'

3.2. Submitting Your Manuscript

- After you have logged into your 'Author Centre', submit your manuscript by clicking the submission link under 'Author Resources'.
- Enter data and answer questions as appropriate. You may copy and paste directly from your manuscript (e.g. the Abstract) and you may upload your pre-prepared covering letter.
- Click the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen.
- You are required to upload your files.
 - Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer.
 - Select the designation of each file in the drop down next to the Browse button.
 - When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.
- To allow double blinded review, please submit (upload) your main manuscript and title page as separate files. Please upload:
 - Your manuscript without title page under the file designation 'main document'
 - Figure files under the file designation 'figures'.
 - The title page, Acknowledgements and Conflict of Interest Statement where applicable, should be uploaded under the file designation 'title page'
- Review your submission (in HTML and PDF format) before completing your submission by sending it

to the Journal. Click the 'Submit' button when you are finished reviewing. All documents uploaded under the file designation 'title page' will not be viewable in the HTML and PDF format that you are asked to review at the end of the submission process. The files viewable in the HTML and PDF format are the files that will be made available to the reviewers during the review process.

3.3. Manuscript Files Accepted

Manuscripts should be uploaded as Word (.doc) or Rich Text Format (.rft) files (not write-protected) plus separate figure files. GIF, JPEG, PICT or Bitmap files are acceptable for submission, but only high-resolution TIF or EPS files are suitable for printing. The files uploaded as main manuscript documents will be automatically converted to HTML and PDF on upload and will be used for the review process. The files uploaded as Title Page will be blinded from review and not converted into HTML and PDF. The Main Manuscript document file must contain the entire manuscript including the abstract, text, references, tables, and figure legends (in that sequence), but no embedded figures. In the text, please reference figures as 'Figure 1', 'Figure 2' etc in order to match the tag name you choose for the individual figure files that you upload. Manuscripts should be formatted as described in the Author Guidelines below.

3.4. Blinded Review

All manuscripts submitted to Dental Traumatology will be reviewed by two experts in the field. Dental Traumatology uses a double blinded review process – hence, the names of the reviewers will not be disclosed to the author(s) who have submitted the paper and the name(s) of the author(s) will not be disclosed to the reviewers.

To allow double blinded review, please submit (upload) your main manuscript and title page as separate files.

Please upload:

- Your manuscript WITHOUT the title page under the file designation 'main document'
 - Figure files under the file designation 'figures' – each figure should be uploaded individually
 - The title page, Acknowledgements and Conflict of Interest Statement where applicable, should be uploaded under the file designation 'title page'
-

All documents uploaded under the file designation 'title page' will not be viewable in the HTML and PDF files that you will be asked to review at the end of the submission process. The files viewable in the HTML and PDF format are the files that will be available to the reviewers during the review process.

3.5. Suggest a Reviewer

Dental Traumatology attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, you may suggest the names and current email addresses of potential international reviewers whom you consider capable of reviewing your manuscript. Please note that these are suggestions only and the Editor may or may not invite the suggested people to review your paper. In addition to any suggestions you make, the journal editor will choose one or two independent reviewers.

When the review is completed you will be notified under the 'Manuscripts with decision' section and via an e-mail message.

3.6. Suspension of Submission Mid-way through the Submission Process

You may suspend a submission at any phase before clicking the 'Submit' button and save it to continue and submit later. The manuscript can then be located under 'Unsubmitted Manuscripts' and you can click on 'Continue Submission' to continue your submission when you choose to.

3.7. E-mail Confirmation of Submission

After submission, you will receive an e-mail to confirm receipt of your manuscript. If you do not receive the confirmation e-mail after 24 hours, please check your e-mail address carefully in the system. If the e-mail address is correct please contact your IT department. The error may be caused by some spam filtering in your e-mail server. Also, the e-mails should be received if the IT department adds our e-mail server (uranus.scholarone.com) to their whitelist.

3.8. Manuscript Status

You can access ScholarOne Manuscripts (formerly known as Manuscript Central) at any time to check your 'Author Center' for the status of your manuscript. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

3.9. Submission of Revised Manuscripts

To submit a revised manuscript, locate your manuscript under 'Manuscripts with Decisions' and click on 'Submit a Revision'. Please remember to delete any old files when you upload your revised manuscript. Please also remember to upload your manuscript document separate from your title page. Any new files should be uploaded and designated correctly.

4. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

Original Research Articles in all areas related to adult and pediatric dental traumatology are of interest to *Dental Traumatology*. Examples of such areas are Epidemiology and Social Aspects, Periodontal and Soft Tissue Aspects, Endodontic Aspects, Pediatric and Orthodontic Aspects, Oral and Maxillofacial Surgery/Transplants/Implants, Esthetics/Restorations/Prosthetic Aspects, Prevention and Sports Dentistry, Epidemiology, Social Aspects, Education and Diagnostic Aspects.

Review Papers: *Dental Traumatology* commissions specific topical review papers and mini reviews of small areas of interest. The journal also welcomes uninvited reviews. Reviews should be submitted via the online submission site and are subject to peer-review.

Comprehensive Reviews should be a complete coverage of a subject discussed with the Editor-in-Chief prior to pre and submission. Comprehensive review articles should include a description of search strategy of the relevant literature, the inclusion criteria, method for evaluation of papers, level of evidence, etc.

Mini Reviews cover a smaller area and may be written in a more free format.

Case Reports: *Dental Traumatology* may accept Case Reports that illustrate unusual and clinically relevant observations or management. Case reports should demonstrate something new or unique, and they should not present common clinical scenarios. Case reports should be kept brief (within 3-4 printed pages) and need not follow the usual division into material and methods etc. There should be an Abstract written as a short paragraph. The Abstract should not be structured with specific sections (i.e. do not use aims, methods, results, conclusions). The Introduction should be kept short. Thereafter the case is described followed by a short Discussion. Case reports should have adequate follow-up to demonstrate the outcome of the treatment provided or the long-term prognosis of the presented problem. Typically, cases with treatment should have at least 4-5 years follow-up radiographs, photographs, etc to show the outcome. Case reports are subject to peer review.

Case Reports illustrating unusual and clinically relevant observations are acceptable, but their merit needs to provide high priority for publication in the journal. They should be kept within 3-4 printed pages and need not follow the usual division into material and methods etc, but should have an abstract. The introduction should be kept short. Thereafter the case is described followed by a discussion.

Short Communications of 1-2 pages may be accepted for publication. These papers need not follow the usual division into Material and Methods, etc., but should have an Abstract. They should contain important new information to warrant publication and may reflect improvements in clinical practice such as introduction of new technology or practical approaches. They should conform to high scientific and high clinical practice standards. Short communications are subject to peer review.

Letters to the Editor may be considered for publication if they are of broad interest to dental traumatology. They may deal with material in papers already published in *Dental Traumatology* or they may raise new issues, but they should have important implications for dental traumatology.

Meetings: advance information about and reports from international meetings are welcome, but should not be submitted via the online submission site – these should be sent directly to the Editorial Office: EDTOffice@wiley.com

5. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

5.1. Format

Language: The language of publication is English. Authors for whom English is a second language must have their manuscript professionally edited by an English speaking person before submission to make sure the English is of high quality. A list of independent suppliers of editing services can be found at http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. All services are to be paid for, and arranged by, the author. The use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication, nor does it guarantee that no further editing will be required as that is at the discretion of the Editor of the journal.

Scientific papers should not be written in the 1st person – that is, avoid using “we”, “our”, etc. As examples, Use the ‘current study’, “the results”, “samples were tested”, instead of “our study”, “our results”, “we tested”, etc.

Care must be taken with the use of tense, and use of singular and plural words.

Numbers may be written as numbers or spelt out as words, according to the context in which the number is being used. In general, if the number is less than 10, it should be spelt out in words (e.g. five). If the number is 10 or greater, it should be expressed as a number (e.g. 15). When used with units of measurement, it should be expressed as a number (e.g. 5mm, 15mL).

When referring to a figure at the beginning of a sentence, spell the word out (e.g. *Figure 2 shows the patient's injuries on initial presentation*). When referring to a figure as part of the sentence, use the

patient's injuries on initial presentation). When referring to a figure as part of the sentence, use the abbreviation “Fig.” (e.g. *The pre-operative radiograph shown as Fig. 3 demonstrates the degree of displacement of the tooth*). When referring to a figure at the end of a sentence, use the abbreviation “Fig.” and enclose it in parentheses - e.g. *The patient's maxillary central incisor was repositioned and splinted (Fig. 5)*.

Abbreviations, Symbols and Nomenclature: Abbreviations should be kept to a minimum, particularly those that are not standard. Non-standard abbreviations must be used three or more times – otherwise they should not be used. The full words should be written out completely in the text when first used, followed by the abbreviation in parentheses. Consult the following sources for additional abbreviations: 1) CBE Style Manual Committee. *Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers*. 6th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1994; and 2) O'Connor M, Woodford FP. *Writing scientific papers in English: an ELSE-Ciba Foundation guide for authors*. Amsterdam: Elsevier-Excerpta Medica; 1975.

As *Dental Traumatology* is an international journal with wide readership from all parts of the world, the FDI Tooth Numbering system MUST be used. This system uses two digits to identify teeth according to quadrant and tooth type. The first digit refers to the quadrant and the second digit refers to the tooth type. – for example: tooth 11 is the maxillary right central incisor and tooth 36 is the mandibular left first molar. Alternatively, the tooth can be described in words. Other tooth numbering systems will not be accepted.

Font: When preparing your file, please use only standard fonts such as Times, Times New Roman or Arial for text, and Symbol font for Greek letters, to avoid inadvertent character substitutions. In particular, do not use Japanese or other Asian fonts. Do not use automated or manual hyphenation. Use double spacing and left alignment of text when preparing the manuscript. Do not use Arabic or other forms of software that automatically align text on the right.

patient's injuries on initial presentation). When referring to a figure as part of the sentence, use the abbreviation "Fig." (e.g. *The pre-operative radiograph shown as Fig. 3 demonstrates the degree of displacement of the tooth*). When referring to a figure at the end of a sentence, use the abbreviation "Fig." and enclose it in parentheses - e.g. *The patient's maxillary central incisor was repositioned and splinted (Fig. 5)*.

Abbreviations, Symbols and Nomenclature: Abbreviations should be kept to a minimum, particularly those that are not standard. Non-standard abbreviations must be used three or more times – otherwise they should not be used. The full words should be written out completely in the text when first used, followed by the abbreviation in parentheses. Consult the following sources for additional abbreviations: 1) CBE Style Manual Committee. Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers. 6th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1994; and 2) O'Connor M, Woodford FP. Writing scientific papers in English: an ELSE-Ciba Foundation guide for authors. Amsterdam: Elsevier-Excerpta Medica; 1975.

As Dental Traumatology is an international journal with wide readership from all parts of the world, the FDI Tooth Numbering system MUST be used. This system uses two digits to identify teeth according to quadrant and tooth type. The first digit refers to the quadrant and the second digit refers to the tooth type. – for example: tooth 11 is the maxillary right central incisor and tooth 36 is the mandibular left first molar. Alternatively, the tooth can be described in words. Other tooth numbering systems will not be accepted.

Font: When preparing your file, please use only standard fonts such as Times, Times New Roman or Arial for text, and Symbol font for Greek letters, to avoid inadvertent character substitutions. In particular, do not use Japanese or other Asian fonts. Do not use automated or manual hyphenation. Use double spacing and left alignment of text when preparing the manuscript. Do not use Arabic or other forms of software that automatically align text on the right.

5.2. Structure

All papers submitted to Dental Traumatology should include: Title Page, Abstract, Main text, References and Table Legends, Figure Legends, Tables, Figures, Conflict of Interest Statement and Acknowledgements where appropriate. The Title page, Conflict of Interest Statement and any Acknowledgements must be submitted as separate files and uploaded under the file designation Title Page to allow blinded review. Tables should be included as part of the Main Document. Figures should be uploaded as separate files and must not be embedded in the Main Document. Manuscripts must conform to the journal style. Manuscripts not complying with the journal style will be rejected and returned to the author(s) without being peer reviewed.

During the editorial process, reviewers and editors frequently need to refer to specific portions of the manuscript, which is difficult unless the pages are numbered. Hence, authors should number all of the pages consecutively at the bottom of the page.

Title Page: The Title page should be uploaded as a separate document in the submission process under the file designation 'Title Page' to allow blinded review. The Title page should include: Full title of the manuscript, author(s)' full names (Family names should be underlined) and institutional affiliations including city, country, and the name and address of the corresponding author. The title page should also include a running title of no more than 60 characters and 3-6 keywords.

The title of the paper should be concise and informative with major key words. The title should not be a question about the aim and it should not be a statement of the results or conclusions.

Abstract is limited to 250 words in length and should contain no abbreviations. The abstract should be included in the manuscript document uploaded for review as well as inserted separately where specified in the submission process. The abstract should convey a brief background statement plus the essential purpose and message of the paper in an abbreviated form. For Original Scientific Articles, the abstract should be structured with the following headings: Background/Aim, Material and

Methods, Results and Conclusions. For other article types (e.g. Case Reports, Reviews Papers, Short Communications) headings are not required and the Abstract should be in the form of a paragraph briefly summarizing the paper.

Main Text of Original Articles should be divided into the following sections: Introduction, Material and Methods, Results and Discussion, References, Legends to Tables, Legends to Figures, and the Tables.

Introduction This section should be focused, outlining the historical or logical origins of the study. It should not summarize the results and exhaustive literature reviews are inappropriate. Give only strict and pertinent references and do not include data or conclusions from the work being reported. The introduction should close with an explicit, but brief, statement of the specific aims of the investigation or hypothesis tested. Do not include details of the methods in the statement of the aims.

Materials and Methods This section must contain sufficient detail such that, in combination with the references cited, all clinical trials and experiments reported can be fully reproduced. As a condition of publication, authors are required to make materials and methods used freely available to academic researchers for their own use. Describe your selection of observational or experimental participants clearly. Identify the method, apparatus and procedures in sufficient detail. Give references to established methods, including statistical methods, describe new or modified methods. Identify precisely all drugs used by their generic names and route of administration.

(i) Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A CONSORT checklist should also be included in the submission material. All manuscripts reporting results from a clinical trial must indicate that the trial was fully registered at a readily accessible website, e.g., www.clinicaltrials.gov.

(ii) Experimental subjects:

Human Studies and Subjects

For manuscripts reporting medical studies that involve human participants, a statement identifying the ethics committee that approved the study and confirmation that the study conforms to recognized standards is required, for example: Declaration of Helsinki; US Federal Policy for the Protection of Human Subjects; or European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice. It should also state clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Patient anonymity should be preserved. When detailed descriptions, photographs, or videos of faces or identifiable body parts are used that may allow identification, authors should obtain the individual's free prior informed consent. Authors do not need to provide a copy of the consent form to the publisher; however, in signing the author license to publish, authors are required to confirm that consent has been obtained. Wiley has a standard patient consent form available for use.

Animal Studies

A statement indicating that the protocol and procedures employed were ethically reviewed and approved, as well as the name of the body giving approval, must be included in the Methods section of the manuscript. Authors are encouraged to adhere to animal research reporting standards, for example the ARRIVE guidelines for reporting study design and statistical analysis; experimental procedures; experimental animals and housing and husbandry. Authors should also state whether experiments were performed in accordance with relevant institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals:

- US authors should cite compliance with the US National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, the US Public Health Service's Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals, and Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.
 - UK authors should conform to UK legislation under the Animals (Scientific Procedures) Act 1986 Amendment Regulations (SI 2012/3039).
-

the file designation 'Title Page' to allow blinded review.

5.3. References

As the Journal follows the Vancouver system for biomedical manuscripts, the author is referred to the publication of the International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Int Med* 1997;126:36-47.

The references should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in the text, tables, and legends by Arabic numerals (in parentheses). Use the style of the examples below, which are based on the format used by the US National Library of Medicine in Index Medicus. For abbreviations of journals, consult the 'List of the Journals Indexed' printed annually in the January issue of Index Medicus. Authors can also review previous articles published in the journal to see the style used for references.

Authors are advised to use a tool such as EndNote or Reference Manager for reference management and formatting. EndNote reference styles can be searched for here: www.endnote.com/support/enstyles.asp. Reference Manager reference styles can be searched for here: www.refman.com/support/rmstyles.asp

Examples of reference styles used by *Dental Traumatology*

Journal Articles:

Lam R, Abbott PV, Lloyd C, Lloyd CA, Kruger E, Tennant M. Dental trauma in an Australian Rural Centre. *Dent Traumatol* 2008; 24: 663-70.

Text book chapters:

Andreasen J, Andreasen F. Classification, etiology and epidemiology. IN: Andreasen JO, Andreasen FM, eds. *Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth*. 3rd Edn. Munksgaard, Copenhagen. 1994;151-80.

• European authors outside the UK should conform to Directive 2010/63/EU.

(iii) Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included.

Results should clearly and simply present the observations/results without reference to other literature and without any interpretation of the data. Present the results in a logical sequence in the text, tables and illustrations giving the main or most important findings first. Do not duplicate data in graphs and tables.

Discussion usually starts with a brief summary of the major findings. Repetition of parts of the Introduction or of the Results sections should be avoided. Statements and interpretation of the data should be appropriately supported by original references. A comment on the potential clinical relevance of the findings should be included. The Discussion section should end with a brief conclusion but the conclusion should not be a repeat of the results and it should not extrapolate beyond the findings of the study. Link the conclusions to the aim of the study.

Do not use sub-headings in the Discussion section. The Discussion should flow from one paragraph to the next in a cohesive and logical manner.

Main Text of Review Articles should comprise an introduction and a running text structured in a suitable way according to the subject treated. A final section with conclusions may be added.

Acknowledgements: Under acknowledgements, specify contributors to the article other than the authors. Acknowledgements should be brief and should not include thanks to anonymous referees and editors.

Conflict of Interest Statement: All sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript must be fully acknowledged, and any potential grant holders should be listed. The Conflict of Interest Statement should be included as a separate document uploaded under

eds. Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth. 3rd Edn. Munksgaard, Copenhagen. 1994;151-80.

Thesis or Dissertation:

Lauridsen, E. Dental trauma – combination injuries. Injury pattern and pulp prognosis for permanent incisors with luxation injuries and concomitant crown fractures. Denmark: The University of Copenhagen. 2011. PhD Thesis.

Corporate Author:

European Society of Endodontology. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. Int Endod J 2006;39;921-30.

American Association of Endodontists. The treatment of traumatic dental injuries. Available at: URL: 'http://www.aae.org/uploadedfiles/publications_and_research/newsletters/endodontics_colleagues_for'. Accessed September 2015.

6. AFTER ACCEPTANCE

6.1. Video Abstracts

Bring your research to life by creating a video abstract for your article! Wiley partners with Research Square to offer a service of professionally produced video abstracts. Learn more about video abstracts at www.wileyauthors.com/videoabstracts and purchase one for your article at <https://www.researchsquare.com/wiley/> or through your Author Services Dashboard. If you have any questions, please direct them to videoabstracts@wiley.com.
