



**CURSO DE ODONTOLOGIA**

**GABRIEL MACHADO DE CERQUEIRA E SILVA**

**EXPOSIÇÃO ÓSSEA ASSOCIADA AO USO DE  
BISFOSFONATOS: relato de caso  
BONE EXPOSURE ASSOCIATED WITH THE USE OF  
BISPHOSPHONATES: case report**

SALVADOR  
2020.1

**GABRIEL MACHADO DE CERQUEIRA E SILVA**

**EXPOSIÇÃO ÓSSEA ASSOCIADA AO USO DE  
BISFOSFONATOS: relato de caso  
BONE EXPOSURE ASSOCIATED WITH THE USE OF  
BISPHOSPHONATES: case report**

Artigo apresentado ao Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Profa. Msc. Norma  
Lúcia Luz Sampaio

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio  
Márcio Teixeira Marchionni

SALVADOR  
2020.1

# SUMÁRIO

**RESUMO**

**ABSTRACT**

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>2. RELATO DE CASO</b>	<b>9</b>
<b>3. DISCUSSÃO</b>	<b>14</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>17</b>

**REFERÊNCIAS**

**ANEXOS**

**ANEXO A**

**ANEXO B**

**APÊNDICE**

## RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos é uma condição definida como o desenvolvimento de osso necrótico na cavidade bucal de um paciente que esteja recebendo tratamento com bisfosfonatos e não tenha recebido radioterapia em região de cabeça e pescoço. Estes medicamentos inibem a atividade osteoclástica, sendo principalmente utilizados no tratamento de pacientes com doenças ósseas metabólicas ou com diversas neoplasias malignas que envolvem osso. Estas lesões apresentam predominância mandibular, ocasionadas, geralmente, após um pequeno trauma no tecido ósseo ou decorrente de um procedimento odontológico invasivo. Sendo caracterizadas como ulcerações da mucosa oral, frequentemente, dolorosas, que expõem o osso subjacente. Ao exame radiográfico, estas injúrias apresentam radiopacidade aumentada antes da evidência clínica necrótica, ocorrendo predominantemente em áreas de remodelação óssea alta. Com isso, objetiva-se relatar um caso clínico de uma paciente de 49 anos que compareceu ao ambulatório da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, com a queixa principal de uma lesão endurecida em região vestibular maxilar posterior direita, negando dor ou supuração. Ao exame físico, observou-se exposição óssea acima da unidade 17, sem inflamação. Ademais, a paciente relatou a retirada das glândulas mamárias em virtude de uma lesão neoplásica maligna com metástase em pulmão e osso, associando o uso de quimioterápicos ao tratamento. Foi proposto a remoção cirúrgica da loja óssea exposta, associado posteriormente a laserterapia e a ozonioterapia. Assim, pretende-se recuperar o aporte sanguíneo local, visando expor a paciente ao mínimo de trauma e o fechamento da injúria de forma gradual.

**Palavras-chaves:** osteonecrose, bisfosfonatos, terapia com luz de baixa intensidade, ozônio.

## ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates is a condition defined as the development of necrotic bones in the oral cavity of a patient who is receiving treatment with bisphosphonates and has not received radiation therapy in the head and neck. These medications inhibit osteoclastic activity, are mainly used in the treatment of patients with metabolic diseases, or with several malignant neoplasms involving bones. These lesions present a mandibular predominance, occasionally, usually, after a small trauma to the bone tissue or due to an invasive dental procedure. Being characterized as ulcerations of the oral mucosa, often painful, because it exposes the underlying bone. On radiographic examination, these lesions show increased radiopacity before clinical necrotic evidence, occurring predominantly in areas of high bone remodeling. Therefore, the objective is to report a clinical case of a 49-year-old patient who compared an outpatient clinic at the Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, with the main complaint of a hardened lesion in the right posterior maxillary vestibular region, avoiding pain or suppuration. On physical examination, it was observed permanent exposure above unit 17, without inflammation. In addition, one patient reported a withdrawal of the mammary glands due to a malignant neoplastic lesion with metastasis in the lung and bone, associated with the use of chemotherapeutic agents for the treatment. Surgical removal of the exposed bone store was adopted, associated later with laser therapy and ozone therapy. Therefore, the intention is to recuperate the local blood supply, exposing the patient to a minimum trauma, and hopefully gradually block the injury.

**Keywords:** osteonecrosis, diphosphonates, low-level light therapy, ozone.

## 1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos é uma condição patológica caracterizada por uma área de exposição persistente de osso necrótico em região buco-maxilo-facial, que não se repara por mais de 8 semanas (1). A possibilidade de osteonecrose dos ossos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos foi inicialmente abordada em 2003. Desde então, observou-se um aumento da ocorrência de osteonecrose na cavidade bucal após procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes usuários de bisfosfonatos (2).

Os bisfosfonatos permitidos para o uso clínico são disponíveis em gerações, e de uma geração para outra o potencial de impedir a reabsorção óssea evidentemente aumenta. Os de administração endovenosa são os mais empregados em pacientes oncológicos e os de utilização oral para o tratamento de outras doenças que ocasionam a diminuição progressiva da densidade óssea, como a osteoporose. Os endovenosos incluem o pamidronato (Aredia®), um bisfosfonato de segunda geração, e o ácido zoledrônico (Zometa®), o mais efetivo de uso clínico, de última geração (3). Esses fármacos se acumulam na matriz óssea e são liberados de forma lenta durante longos períodos de tempo, com uma meia-vida por volta de 10 anos. Mesmo após a suspensão do uso do medicamento, o risco de desenvolver osteonecrose permanece (4).

Os bisfosfonatos pertencem a um grupo de medicamentos que impedem a reabsorção de massa óssea devido a inibição do receptor RANK-L, o que resulta no bloqueio da diferenciação e ativação osteoclástica; portanto, obtém-se a remodelação óssea e redução do risco de fraturas patológicas em pacientes oncológicos. Esta propriedade faz com que esse fármaco seja eficaz no tratamento e controle de condições ósseas metabólicas, como a osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia, e em algumas neoplasias, como o câncer ósseo metastático e mieloma múltiplo (2). A reabsorção óssea, realizada pelos osteoclastos, consiste na dissolução mineral óssea, provocando a formação de cavidades e a liberação dos componentes da matriz óssea. A quantidade de osso exposto é muito variável em suas dimensões.

Inicia-se com uma exposição pontual que pode permanecer ou progredir (2). Ademais, os bisfosfonatos são potentes inibidores da angiogênese, que reduz a oxigenação tecidual, favorecendo a invasão de bactérias anaeróbicas bucais e promovendo infecções oportunistas (3).

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) classificam a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ - medication-related osteonecrosis of the jaw) em: Categoria de Risco, nenhum osso necrótico aparente em pacientes tratados com bisfosfonatos; Estágio 0, nenhuma evidência clínica de osso necrótico, exceto alterações radiográficas e sintomas; Estágio I, osso necrótico exposto com ausência de dor ou sinais de infecção (assintomático); Estágio II, osso necrótico exposto associado com sinais clínicos de infecção como dor e eritema (sintomático); e Estágio III, onde há osso exposto, sintomático e infectado, associado à presença de fístulas, envolvimento do seio maxilar e/ou fraturas patológicas (4).

Na Categoria de Risco nenhuma conduta terapêutica é indicada; já no Estágio 0 ocorre o manejo sistêmico, incluindo o uso de medicação para sintomatologia e antibióticos. A partir do estágio 1, há indicação de terapia com exaguante bucal antibacteriano e antibioticoterapia. O protocolo de tratamento de acordo com o estágio que se encontra o paciente recomendado pela AAOMS é uma alternativa para orientar os profissionais que assistem estes pacientes (4). No entanto, diferentes modalidades de tratamento podem ser aplicadas de forma associada para controlar e estabilizar lesões. Medidas como a ozonioterapia e a laserterapia tem sido recomendadas para o tratamento terapêutico em casos de osteonecrose associada aos bisfosfonatos (5).

A ozonioterapia dispõe de uma ação terapêutica pela ativação dos mecanismos de síntese proteica, aumento da quantidade de ribossomos e mitocôndrias nas células do hospedeiro. Essas mudanças no nível celular explicam a elevação da atividade funcional e o potencial de regeneração de tecidos e órgãos (6). Ademais, possui propriedades imunoestimulantes, analgésicas, desintoxicantes, bioenergéticas e biossintéticas (7)

A laserterapia promove a ativação de fotoceptores envolvidos com a cadeia transportadora de elétrons, o que resulta em aumento do potencial energético das células. Além disso, ocorrem reações secundárias que contém

na transdução de sinais ao nível citoplasmático que resultam no aumento da proliferação celular e diferenciação celular (8).

O objetivo deste trabalho é relatar um caso clínico de osteonecrose maxilar devido ao uso do ácido zoledrônico associado a uma prótese provisória mal adaptada, na qual fora proposto o tratamento com ozonioterapia e laserterapia.



## 2. RELATO DE CASO

Paciente do gênero feminino, melonoderma, 49 anos de idade, ASA II. Compareceu ao serviço de referência em Estomatologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, na qual apresentou exposição óssea decorrente a uma prótese provisória mal adaptada em região de mucosa vestibular da maxila superior direita, correspondente a unidade dentária 17, negando dor ou supuração (Figura 1). No exame radiográfico panorâmico não foi possível identificar presença de sequestro ósseo na região (Figura 2).



Figura 1: Tecido ósseo exposto em mucosa vestibular na região do segundo molar superior direito. (Acervo pessoal)

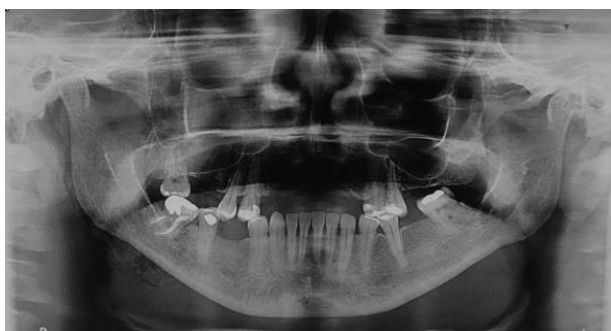


Figura 2: Radiografia panorâmica pré-intervenção não demonstrando sequestro ósseo. (Acervo pessoal)

Sua história médica progressiva revelou carcinoma em mama diagnosticado há 11 anos, cuja paciente fora submetida a tratamento cirúrgico e quimioterápico através da realização de mastectomia total vinculada ao esvaziamento axilar e utilização de tratamento antineoplásico a base de antiestrogênio (Tamoxifeno). O câncer evoluiu com recidiva tumoral em ossos, pulmões, linfonodos e pleura diagnosticada em março de 2017. Em virtude da hipercalcemia de malignidade associada a neoplasia e para precaver a perda óssea consequente da quimioterapia, a paciente iniciou há 2 anos o tratamento com ácido zoledrônico (Zometa®) injetável uma vez ao mês.

Em março de 2019, procedeu-se a remoção cirúrgica do fragmento ósseo superficial da loja exposta praticamente desprendido, correlacionado a laserterapia e a ozonioterapia duas vezes por semana (Figura 3). O segmento eliminado foi submetido a biópsia. O exame anátomo-patológico revelou fragmentos de tecido ósseo necrótico com extensas áreas de reabsorção com presença de osteoclastos, portanto, foi diagnosticado com osteonecrose induzida por bisfosfonatos, classificada como estágio 1. A ozonioterapia foi realizada através da injeção perilesional da mistura gasosa de O<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> na concentração de 13 µg/mL de ozônio, em dois pontos ventibulades (Figura 4). A mistura foi obtida através de gerador de ozônio Philozon® (Dataprisma, Araquari, Santa Catarina, Brasil), que produz ozônio a partir de oxigênio medicinal, com fluxo constante de 1L/min. A laserterapia (LLLT) – comprimento de onda 660 nm (luz vermelha) e densidade de energia de 4 J/cm<sup>2</sup> – foi aplicada continuamente em pontos, com distância de aproximadamente 1 cm entre cada ponto, em torno das bordas da ferida e em área central, durante 3 minutos e 12 segundos para cada ponto (Figura 5). O aparelho utilizado foi um Quantum® (ECCO Fibras, Campinas, São Paulo, Brasil).



Figura 3: fragmento ósseo. (Acervo pessoal)



Figura 4: Aplicação de LLLT. (Acervo pessoal)



Figura 5: Aplicação de ozonioterapia. (Acervo pessoal)

Após 03 meses da realização do tratamento proposto, observou-se o fechamento da lesão sem necessidade cirúrgica mutiladora, devido a melhora do aporte sanguíneo local que resultou na cicatrização tecidual intra-oral completa através da utilização de terapias alternativas (Figura 6).



Figura 6: Após 03 meses de tratamento, o tecido encontrou-se em via de finalizar a cicatrização, posteriormente a remoção do último fragmento ósseo. (Acervo pessoal)

A paciente apresentou ao exame clínico mucosa bucal íntegra e ausência de sinais flogísticos. A antibioticoterapia não foi necessária e nenhum efeito colateral ou prejuízo à saúde da paciente foram notados.

### 3. DISCUSSÃO

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos é uma desafiadora complicação relativa ao uso crônico de bisfosfonato. O emprego de medicamentos antirreabsortivos a longo prazo está associado ao desenvolvimento de osteonecrose, principalmente em região mandibular (9). No caso relatado, a paciente fez o uso do medicamento Zometa® (ácido zoledrônico), classificado como 4ª geração, que associado ao trauma mecânico, possui elevado índice para o desenvolvimento da osteonecrose, nesse sentido, percebe-se a utilização da prótese mal adaptada pela paciente. O caso relatado anteriormente tem como principal atribuição a aplicação da ozonioterapia e da laserterapia, demonstrando a necessidade de ampliação dos estudos referentes a estas intervenções terapêuticas para os casos de osteonecrose.

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) foi inicialmente abordada em 2003, quando foram demonstradas 36 lesões ósseas nos ossos maxilares em pacientes que faziam uso de altas doses de bisfosfonatos (10). Desde então, essa condição passou a ser reconhecida como uma repercussão significativa na qualidade de vida dos pacientes que utilizam esse fármaco. Foi constatado que as lesões apresentam maior incidência na mandíbula em comparação com a maxila em uma proporção de 2:1, em áreas com mucosa menos espessa, como as de proeminências ósseas e linha milo-hióidea (11). Nessa perspectiva, observa-se a lesão em região vestibular direita de maxila no caso relatado, diferentemente, da região de maior ocorrência.

A Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais (AAOMS) estabeleceu três características necessárias para que uma lesão óssea seja considerada como ONMB: tratamento atual ou prévio com medicamento antirreabsortivo; exposição de osso necrótico na região maxilo-facial persistindo por mais de oito semanas e nenhuma história de radioterapia sobre o complexo maxilomandibular (12). No caso relatado nesse trabalho, a paciente se enquadrava nas três características: foi submetida à terapia com

bisfosfonato; presença de lesão óssea persistindo por mais de oito semanas; nenhuma história de radioterapia.

Os bisfosfonatos são efetivos no tratamento e controle de patologias com envolvimento ósseo, onde há uma demasiada atividade osteoclástica, incluindo osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia, metástases ósseas de neoplasias (10). Estes fármacos agem como inibidores da reabsorção óssea, promovendo a apoptose dos osteoclastos, bem como interferindo na angiogênese. Desde os primeiros relatos da ONMB em 2003 até o presente momento, a sua etiopatogenia permanece incerta. Diversas teses foram propostas, sendo a que defende que a doença acontece devido a inibição da remodelação óssea vem sendo considerada a mais aceita (13).

A diferenciação e ativação dos osteoclastos desempenham uma função importante no reparo e remodelação óssea. Os bisfosfonatos agem por meio de dois mecanismos de ação relacionados com a modulação da atividade osteoclástica e angiogênica, inibindo a diferenciação e causando a apoptose dessas células, o que acaba impossibilitando a reabsorção e formação de osso. Essa função está compreendida com sua ação terapêutica no tratamento de doenças envolvendo o sistema esquelético (13).

A ONMB apresenta estágios clínicos de desenvolvimento das lesões de acordo com o nível de destruição do tecido ósseo e os sintomas, e a definição desses estágios vai auxiliar na eleição do tratamento adequado (13). Por ser uma patologia pouco relatada, a osteonecrose dos maxilares ainda não possui um tratamento com instruções padronizadas. A abordagem terapêutica é direcionada para cada caso, associada com o estágio evolutivo da doença. Vários tratamentos são propostos na literatura: oxigenação hiperbárica, antibioticoterapia, bochechos com antissépticos de soluções de clorexidina, debridamento ósseo local e/ou cirurgia, terapia fotodinâmica (TFD), terapia à laser de baixa potência e ozonioterapia (9).

Duas das opções de tratamento mais recentes, a laserterapia e ozonioterapia parecem ser um avanço muito promissor no tratamento da ONMB, gerando novas perspectivas para o tratamento da doença. Estas terapias têm demonstrado resultados eficazes, contudo, ainda requerem maiores estudos (9). No presente relato, a alternativa de tratamento elegida foi

a conservadora, com remoção cirúrgica minimamente invasiva da loja óssea exposta, associado posteriormente a laserterapia e a ozonioterapia.

A ozonioterapia foi escolhida devido suas propriedades antimicrobiana e estimulante ao reparo tecidual. Optou-se pela terapia com ozônio em forma gasosa por possuir meia vida maior que os outros veículos de aplicação (6). Agrillo e colaboradores acompanharam, durante 5 anos, 131 casos de ONMB utilizando o ozônio como um agente estimulador da regeneração tecidual. Posteriormente, concluíram que um protocolo terapêutico baseado entre cirurgia minimamente invasiva, associada à antibioticoterapia e a adoção do ozônio como fator regenerador, geraram um sucesso de 90% dos casos relatados (14).

Os lasers de baixa intensidade têm sua ação fundamentada em um processo fotobiológico. A absorção molecular da luz laser resultam no aumento da proliferação e diferenciação celular, permitindo a liberação de fatores de crescimento e síntese de colágeno, as quais parecem benéficos para a cicatrização (8). Em nível vascular, o laser de baixa potência promove vasodilatação local e angiogênese: tal fato determinará maior aporte de oxigênio na região comprometida, promovendo, desta forma, aceleração do processo de reparação (15).



#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A osteonecrose dos maxilares é uma grave complicação da terapia com bisfosfonatos. Anteriormente ao início do tratamento com bisfosfonatos, os pacientes devem realizar um exame bucal completo com o objetivo de restabelecerem a saúde oral, constituindo, assim, uma abordagem de prevenção à osteonecrose. Além disso, o conhecimento atualizado do profissional é essencial para propiciar o tratamento correto para cada caso.

Diferentes modalidades terapêuticas podem ser empregadas de maneira associada. Porém, mais estudos são necessários para a avaliação das respostas à osteonecrose e seus resultados a partir da ozonioterapia e da laserterapia, sendo essencial elucidar e delinear a questão das concentrações utilizadas, frequência de aplicação e tempo de tratamento adequados. Este relato de caso discute a aplicabilidade da ozonioterapia e da laserterapia como modalidades de tratamento promissoras e que se comprovaram eficazes.

## REFERÊNCIAS

1. Tavares Junior HH, dos Santos Almeida J, F. Mourão C, Meira R, Ribeiro J. Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura. *Ciência Atual – Rev Científica Multidiscip das Faculdades São José*. 2016;8(2):03–11.
2. Augusto De Oliveira M, Martins E, Martins F, Akiko Asahi D, Da Silva Santos PS, Gallottini M. Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med St Casa São Paulo*. 2014;59(1):43–8.
3. Zanata A, Felin GC, De Bona MC, Sawazaki R, De Conto F. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. *Rev Port Estomatol Med Dent e Cir Maxilofac*. 2014;55(2):115–20.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938–56.
5. Moraes MB, Lopes GDS, Nascimento RD, Gonçalves FDCP, Santos LM dos, Raldi FV. Use of ozone therapy together to low power laser in osteonecrosis induced bisphosphonates - Clinical case. *Brazilian Dent Sci*. 2016;19(1):129.
6. Gupta S, Deepa D. Applications of ozone therapy in dentistry. *J Oral Res Rev*. 2016;8(2):86.
7. Tiwari S, Avinash A, Katiyar S, Aarthi Iyer A, Jain S. Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *Saudi J Dent Res*. 2017;8(1–2):105–11.
8. Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, D’Hoedt B. Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: An in vitro study. *J Clin Periodontol*. 2003;30(4):353–8.
9. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grandó LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(1):102–8.
10. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(11):1567–75.

11. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(1):1–14.
12. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27(4):479–87.
13. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2009 update. *Aust Endod J.* 2009;35(3):119–30.
14. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(12):1741–7.
15. Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 2. Hard tissue applications. *Aust Dent J.* 1997;42(5):302–6.

# **ANEXOS**

## **ANEXO A**

### **DIRETRIZES PARA AUTORES:**

#### **INSTRUÇÕES GERAIS**

1. O manuscrito deverá ser escrito em idioma português, de forma clara, concisa e objetiva.
2. O texto deverá ter composição eletrônica no programa Word for Windows (extensão doc.), usando-se fonte Arial, tamanho 12, folha tamanho A4, espaço 1,5 e margens de 3 cm, perfazendo um máximo de 15 páginas, excluindo referências, tabelas e figuras.
3. O número de tabelas e figuras não deve exceder o total de seis (exemplo: duas tabelas e quatro figuras).
4. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.
5. Todas as abreviaturas devem ser escritas por extenso na primeira citação.
6. Na primeira citação de marcas comerciais deve-se escrever o nome do fabricante e o local de fabricação entre parênteses (cidade, estado, país).

#### **ESTRUTURA DO MANUSCRITO**

1. Página de rosto
  - 1.1 Título: escrito no idioma português e inglês.
  - 1.2 Autor(es): Nome completo, titulação, atividade principal (professor assistente, adjunto, titular; estudante de graduação, pós-graduação, especialização), afiliação (instituição de origem ou clínica particular, departamento, cidade, estado e país) e e-mail. O limite do número de autores é seis, exceto em casos de estudo multicêntrico ou similar.
  - 1.3 Autor para correspondência: nome, endereço postal e eletrônico (e-mail) e telefone.

1.4 Conflito de interesses: Caso exista alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que possa gerar conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada. Observação: A página de rosto será removida do arquivo enviado aos avaliadores.

2. Resumo estruturado e palavras-chave (nos idiomas português e inglês)

2.1 Resumo: mínimo de 200 palavras e máximo de 250 palavras, em idioma português e inglês (Abstract). O resumo deve ser estruturado nas seguintes divisões: - Artigo original: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão (No Abstract: Purpose, Methods, Results, Conclusions). - Relato de caso: Objetivo, Descrição do caso, Conclusão (No Abstract: Purpose, Case description, Conclusions). - Revisão de literatura: a forma estruturada do artigo original pode ser seguida, mas não é obrigatória.

2.2 Palavras-chave (em inglês: Key words): máximo de seis palavras-chave, preferentemente da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) ou do Index Medicus.

3. Texto

3.1 Artigo original de pesquisa: deve apresentar as seguintes divisões: Introdução, Metodologia (ou Casuística), Resultados, Discussão e Conclusão. - Introdução: deve ser objetiva e apresentar o problema, justificar o trabalho e fornecer dados da literatura pertinentes ao estudo. Ao final deve apresentar o(s) objetivo(s) e/ou hipótese(s) do trabalho. - Metodologia (ou Casuística): deve descrever em seqüência lógica a população/amostra ou espécimes, as variáveis e os procedimentos do estudo com detalhamento suficiente para sua replicação. Métodos já publicados e consagrados na literatura devem ser brevemente descritos e a referência original deve ser citada. Caso o estudo tenha análise estatística, esta deve ser descrita ao final da seção. Todo trabalho de pesquisa que envolva estudo com seres humanos deverá citar no início desta seção que o protocolo de pesquisa foi aprovado pela comissão de ética da instituição de acordo com os requisitos nacionais e internacionais,

como a Declaração de Helsinki. O número de registro do projeto de pesquisa no SISNEP/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado como arquivo suplementar na submissão on-line (obrigatório). Trabalhos com animais devem ter sido conduzidos de acordo com recomendações éticas para experimentação em animais com aprovação de uma comissão de pesquisa apropriada e o documento pertinente deve ser enviado como arquivo suplementar. - Resultados: devem ser escritos no texto de forma direta, sem interpretação subjetiva. Os resultados apresentados em tabelas e figuras não devem ser repetidos no texto. - Discussão: deve apresentar a interpretação dos resultados e o contraste com a literatura, o relato de inconsistências e limitações e sugestões para futuros estudos, bem como a aplicação prática e/ou relevância dos resultados. As inferências, deduções e conclusões devem ser limitadas aos achados do estudo (generalização conservadora). - Conclusões: devem ser apoiadas pelos objetivos e resultados.

3.2 Relatos de caso: Devem ser divididos em: Introdução, Descrição do(s) Caso(s) e Discussão.

4. Agradecimentos: Devem ser breves e objetivos, a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. O apoio financeiro de organização de apoio de fomento e o número do processo devem ser mencionados nesta seção. Pode ser mencionada a apresentação do trabalho em eventos científicos.

5. Referências: Deverão respeitar as normas do International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Group), disponível no seguinte endereço eletrônico: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

5.1. As referências devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto e citadas entre parênteses: (1), (3,5,8), (10-15).

5.2. Em citações diretas no texto, para artigos com dois autores citam-se os dois nomes. Ex: "De acordo com Santos e Silva (1) ...". Para artigos com três ou mais autores, cita-se o primeiro autor seguido de "et al.". Ex: "Silva et al. (2) observaram...".

5.3. Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 15 para relato de caso e 50 para revisão de literatura.

5.4 A lista de referências deve ser escrita em espaço 1,5, em seqüência numérica. A referência deverá ser completa, incluindo o nome de todos os autores (até seis), seguido de "et al."

5.5. As abreviaturas dos títulos dos periódicos internacionais citados deverão estar de acordo com o Index Medicus/ MEDLINE e para os títulos nacionais com LILACS e BBO.

5.6 O estilo e pontuação das referências devem seguir o formato indicado abaixo

Artigos em periódicos: Wenzel A, Fejerskov O. Validity of diagnosis of questionable caries lesions in occlusal surfaces of extracted third molars. *Caries Res* 1992;26:188-93.

Artigo em periódicos em meio eletrônico: Baljoon M, Natto S, Bergstrom J. Long-term effect of smoking on vertical periodontal bone loss. *J Clin Periodontol* [serial on the Internet]. 2005 Jul [cited 2006 June 12];32:789-97. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1600-051X.2005.00765.x>

Livro: Paiva JG, Antoniazzi JH. *Endodontia: bases para a prática clínica*. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas; 1988.

Capítulo de Livro: Basbaum AI, Jessel TM, The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. New York: McGraw Hill; 2000. p. 472-91.

Dissertações e Teses: Polido WD. *A avaliação das alterações ósseas ao redor de implantes dentários durante o período de osseointegração através da radiografia digital direta [tese]*. Porto Alegre (RS): Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1997.

Documento eletrônico: Ueki N, Higashino K, Ortiz-Hidalgo CM. Histopathology [monograph online]. Houston: Addison Books; 1998. [Acesso em 2001 jan. 27]. Disponível em <http://www.list.com/dentistry>.

Observações: A exatidão das citações e referências é de responsabilidade dos autores. Não incluir resumos (abstracts), comunicações pessoais e materiais bibliográficos sem data de publicação na lista de referências.

6. Tabelas: As tabelas devem ser construídas com o menu “Tabela” do programa Word for Windows, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos na ordem de citação no texto (exemplo: Tabela 1, Tabela 2, etc) e inseridas em folhas separadas após a lista de referências. O título deve explicativo e conciso, digitado em espaço 1,5 na parte superior da tabela. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: \*,†, ‡, §, ||, \*\*, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, nem usar espaços para separar colunas. O desvio-padrão deve ser expresso entre parênteses.

7. Figuras: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, quadros, etc) serão consideradas como figuras. Devem ser limitadas ao mínimo indispensáveis e numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem em que são citadas no texto (exemplo: Figura 1, Figura 2, etc). As figuras deverão ser inseridas ao final do manuscrito, após a lista das legendas correspondentes digitadas em uma página única. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas existentes na figura.

7.1. As fotografias e imagens digitalizadas deverão ser coloridas, em formato tif, gif ou jpg, com resolução mínima de 300dpi e 8 cm de largura.

7.2 Letras e marcas de identificação devem ser claras e definidas. Áreas críticas de radiografias e microfotografias devem estar isoladas e/ou demarcadas. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.



7.3 Partes separadas de uma mesma figura devem ser legendadas com A, B, C, etc. Figuras simples e grupos de figuras não devem exceder, respectivamente, 8 cm e 16 cm de largura.

7.4. As fotografias clínicas não devem permitir a identificação do paciente. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatório o envio de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação.

7.5 Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos.

7.6 OS CASOS OMISSOS OU ESPECIAIS SERÃO RESOLVIDOS PELO CORPO EDITORIAL.

## **ANEXO B**

### **ARTIGOS REFERENCIADOS:**

Os artigos referenciados neste manuscrito (Exposição Óssea Associada ao Uso de Bisfosfonatos: relato de caso) foram ordenados em uma pasta digital e serão encaminhados via e-mail para os membros da banca examinadora.

# APÊNDICE

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

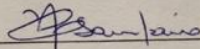
### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO RELATO DE CASO

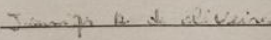
**Pesquisador responsável: Norma Lúcia Luz Sampaio**  
**Pesquisador assistente: Gabriel Machado de Cerqueira e Silva**  
**Telefones de Contato: (71) 99903-3452 | (71) 99955-5139**  
**E-mail: machadogabriel@hotmail.com.br**

Prezado (a) participante,

O Sr (a) está sendo consultado (a) no sentido de autorizar a utilização de dados clínicos, laboratoriais, imagens fotográficas do caso clínico que se encontram na ficha de prontuário (médico, odontológico) da senhora Lindinalva Batista Costa, para finalidades científicas (apresentação em congressos ou publicação do caso em revista científica), cujo artigo receberá o título de "Exposição óssea associada ao uso de bisfosfonatos: relato de caso clínico". Nosso objetivo será o de discutir as características da doença em meio científico, em função das particularidades de apresentação da doença, metodologia de diagnóstico e tratamento utilizado. A importância deste estudo se dá pela necessidade de um diagnóstico precoce, com o propósito de evitar futuras complicações como exposição óssea com fratura patológica, fistula extrabucal, comunicação oral ou buconasal. Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais e não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Os pesquisadores irão tratar a identidade da sua mãe com padrões profissionais de sigilo. A mesma não será identificada em nenhuma publicação. Não haverá riscos previsíveis de dano emocional ou risco social relacionados à participação na pesquisa. Os dados e materiais coletados do estudo ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo um ano, após isso serão mantidos na instituição.

Eu, Senhora Batista de Oliveira, portador (a) do documento de Identidade 441660537, representante da senhora Lindinalva Batista Costa, fui informado (a) a respeito do objetivo deste estudo, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações. Declaro que autorizo a utilização de dados clínico-laboratoriais deste caso. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

  
Assinatura do pesquisador

  
Assinatura do Representante Legal

Em caso de dúvida de caráter ético, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP

Endereço: Av. Dom João VI, nº 274, Brotas – Salvador/BA TEL: (71) 2101-1921