



CURSO DE ODONTOLOGIA

JULIANA SANTIAGO COSTA

**TRATAMENTO PARA OSTEONECROSE DOS
MAXILARES INDUZIDOS POR DROGAS
ANTIRREABSORTIVAS UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

**TREATMENT FOR OSTEONECROSIS OF THE JAWS
INDUCED BY ANTIRESORBENT DRUGS A
LITERATURE REVIEW**

SALVADOR
2020.1

JULIANA SANTIAGO COSTA

**TRATAMENTO PARA OSTEONECROSE DOS
MAXILARES INDUZIDOS POR DROGAS
ANTIRREABSORTIVAS UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

**TREATMENT FOR OSTEONECROSIS OF THE JAWS
INDUCED BY ANTIRESORBENT DRUGS A
LITERATURE REVIEW**

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

Orientador: Prof. Dr. Adriano Freitas de Assis

SALVADOR

2020.1

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais, Maria Nadja e Anailton Mauricio, ao meu irmão Pedro Alberto, sem vocês não seria possível a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor Jesus o meu primeiro agradecimento, por Sua graça, amor e favor à minha vida. A minha mãe Nadja por toda força, amor, carinho e dedicação e a meu pai Mauricio por todo incentivo, zelo e esforço sem medidas para que eu pudesse vencer mais uma etapa. Ao meu irmão Pedro pelo seu companheirismo, apoio e alegria.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Adriano Assis, pela dedicação, paciência e horas dedicadas em me orientar neste trabalho.

Agradeço a minha dupla, Larissa Tavares por sua amizade, por todo suporte e por nos permitir crescermos juntas. Agradeço também as minhas amigas Juliana Bahia, Vivian Lopes, Hosana Maria, Carolina Carneiro, Júlia Cerqueira, por compartilharmos felicidades, alegrias, e desafios propostos pela vida acadêmica. Agradeço aos meus professoras e à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública aos meus familiares, amigos e a todos que contribuíram para o meu crescimento e êxito profissional.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	9
2. METODOLOGIA	11
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 ASPECTOS HISTORICOS	12
3.2 ETIOPATOLOGIA	12
3.3 FATORES DE RISCO	13
3.4 DROGAS ANTIREABSORTIVAS	13
3.4.1 Bisfosfonatos	13
3.4.1.1 Mecanismo de Ação	14
3.4.1.2 Vias de Administração	14
3.4.2 Denosumabe	15
3.4.2.1 Mecanismos de ação	15
3.4.2.2 Vias de Administração	16
3.5 CTX	16
3.6 TRATAMENTO	17
3.6.1 Tratamento cirúrgico	17
3.6.2 Intervalo de medicação	17
3.6.3 Câmara hiperbárica	18

3.6.4 Ozônioterapia	18
3.6.5 Laserterapia	19
3.6.6 Outros manejos	20
3.7 PROTOCOLO DE TRATAMENTO	20
4. DISCUSSÃO	23
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
6. REFERÊNCIAS	28
ANEXOS	32

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares induzida por drogas antirreabsortivas é uma condição clínica caracterizada por tecido ósseo exposto que persiste por mais de oito semanas, e que não apresente histórico de radioterapia na região. Essa complicação é comumente relatada após extrações dentárias, cirurgias para instalação de implante e outros procedimentos odontológicos. O objetivo desse trabalho é fazer uma revisão na literatura, e através de artigos já existentes, obter dados e embasamento para a apresentação de um protocolo de tratamento adequado. Metodologia: A pesquisa foi iniciada através de uma pergunta clínica, que neste caso, refere-se a que tratamento deve ser indicado para a patologia. Em seguida, essa questão foi relacionada com palavras chaves e estratégias de busca nas principais plataformas científicas, obteve-se um bom acervo de material técnico, foram selecionados os que mais se aproximam ao objetivo do trabalho e refinados através de critérios de inclusão. Posteriormente, foram descritas as observações e resultados relevantes à condição clínica, separando os trabalhos que foram de fato utilizados. A partir desse estudo, foi possível constatar diversas abordagens presentes na literatura para o tratamento da referida patologia, bem como, apresentar o protocolo de tratamento da osteonecrose, até então estabelecido pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofacias (AAOMS). Embora seja presente este protocolo neste estudo, foi possível concluir que muitas pesquisas ainda precisam ser feitas, a fim de apresentar dados que comprovem a sua eficácia.

PALAVRAS-CHAVE:

Osteonecrose; Osteonecrose da Arcada Osseodentária por
Difosfonatos; Alendronato

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaws induced by antiresorptive drugs is a clinical condition characterized by exposed bone tissue that persists for more than eight weeks, and that has no history of radiotherapy in the region. This complication is commonly reported after tooth extractions, implant surgery and other dental procedures. The objective of this work is to review the literature, and through existing articles to obtain data and support for the presentation of an adequate treatment protocol, since since 2003, the year in which it was first published, this pathology does not yet have a well-established protocol. Methodology: The research was initiated through a clinical question, which in this case, refers to which treatment should be indicated for the pathology. Then, this question was related to key words and search strategies in the main scientific platforms, a good collection of technical material was obtained, those closest to the objective of the work were selected and refined through inclusion criteria. Subsequently, the observations and results relevant to the clinical condition were described, separating the works that were actually used. From this study, it was possible to verify several approaches present in the literature for the treatment of the referred pathology, as well as, to present the osteonecrosis treatment protocol, previously established by the American association of oral and maxillofacial surgeons. Although this protocol is present in this study, it was possible to conclude that much research still needs to be done, in order to present data that prove the effectiveness of this protocol.

KEY-WORDS:

Osteonecrosis; Osteonecrosis of the Jaw, Bisphosphonate Associated;
Alendronate

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares induzidas por drogas antirreabsortivas é definida, segundo a AAOMS (Associação Americana de Cirurgiões Oraís e Maxilofaciais) como: osso exposto na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas, restrito a nenhuma história de terapia de radiação para os maxilares. (1)

A presente condição estudada vem trazendo grandes dúvidas para os cirurgiões dentistas desde a sua descoberta, uma vez que foram observados sinais clínicos de necrose óssea dos maxilares em pacientes, que fazem o uso medicamentoso das drogas antirreabsortivas, (para tratamento de doenças como osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, etc) e, que são submetidos a procedimentos orais tais como: implante, exodontia, tratamento ortodôntico, ou seja, intervenções que envolvem reabsorção e remodelação óssea.(2)

De acordo com Yoneda et al. A osteonecrose dos maxilares induzida por drogas antireabsortivas pode ser apresentada em 4 estágios (1). São eles:

Estágio 0 Sinais clínicos: sem exposição de necrose óssea, bolsa periodontal profunda, dente com mobilidade, úlcera na mucosa oral, inchaço, formação de abscesso, trismo, hipoestesia, dor de origem não odontogênica. Achados de imagem: osso alveolar esclerótico, espessamento e esclerose da lâmina dura, alvéolo dentário remanescente. (1)

Estágio 1 Sinais clínicos: exposição óssea assintomática de necrose sem sinal de infecção ou fístula na qual o osso é palpável com uma sonda. Achados de imagem: osso alveolar esclerótico, espessamento e esclerose da lâmina dura, alvéolo dentário remanescente. (1)

Estágio 2 Sinais clínicos: exposição de necrose óssea associada a dor, infecção, fístula na qual o osso é palpável com uma sonda ou pelo menos uma dos seguintes sintomas, incluindo exposição óssea e

necrose sobre o osso alveolar, na maxila atingindo o seio maxilar, na mandíbula podendo atingir a borda inferior ou ramo da mandíbula, que podem resultar em fratura patológica, fístula extraoral. (1)

Estágio 3 Sinais clínicos: exposição ampla, necrose óssea associada a dor, infecção ou pelo menos um dos seguintes sintomas, ou fístula na qual osso é palpável com uma sonda. Exposição de necrose óssea sobre o osso alveolar que se estende até as bordas inferiores da mandíbula ou maxila. Como resultado, fratura patológica ou fístula extraoral. Achados de imagem: osteosclerose/osteólise do osso circundante (osso da bochecha, osso palatino), fratura patológica da mandíbula e osteólise que se estende até o assoalho do seio maxilar. (1)

Assim sendo, a presente revisão de literatura se justifica pelo fato de ainda não termos conhecimento da existência de um protocolo atualizado e definitivo de tratamento específico para a patologia analisada por isso, o objetivo deste estudo foi fazer uma revisão de literatura e tem como foco os tratamentos atualmente utilizados para a osteonecrose dos maxilares induzida por drogas antirreabsortivas, apontando, ao final, uma indicação terapêutica que busque as adequações paliativas para os pacientes.

2. METODOLOGIA

A busca foi realizada em plataformas científicas como Medline/PubMed; Scielo; Plataforma Cochrane e outros periódicos. Em tais buscas foram utilizados os seguintes termos em língua inglesa: “Osteonecrosis”; “BRONJ”; “antiresorptive drugs”; “ARONJ”.

Para que os títulos selecionados fossem incluídos no trabalho, foi observado se esses apresentavam, o aspecto de abordagem de um tratamento para a referida patologia. O estudo contempla 27 artigos variados entre revisão de literatura; relatos de casos e pesquisas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A referida patologia foi associada como efeito adverso tardio do uso dos bifosfonatos (3) (BFS), e surge relatada na bibliografia odontológica no ano de 2003, pelo autor Robert E. Marx que identificou “36 casos de exposição óssea dolorosa na mandíbula, na maxila ou em ambos, que não respondem a tratamentos cirúrgicos ou médicos. Todos os pacientes estavam recebendo terapia com pamidronato ou com zoledronato (4).

3.2 ETIOPATOLOGIA

A osteonecrose dos maxilares (ONM) ou MRONJ sigla em inglês para *medication-related osteonecrosis of the jaws*, nomenclatura definida pela AAOMS em 2014 (5), apresenta uma etiologia ainda incerta e continua sendo uma área ativa de pesquisa (2). Contudo, sabe-se que há uma relação com uso de drogas antirreabsortivas usadas no tratamento de outras doenças de envolvimento ósseo como Osteoporose, Doença de Paget, Mieloma Múltiplo e Metástases Ósseas, nas quais os bifosfonatos são os mais conhecidos. Ainda assim, o uso de outras drogas como o Denosumabe e agentes antiangiogênicos também está relacionado ao desenvolvimento de ONM (6,1).

A inibição da função normal dos osteoclastos parece fundamental na patogênese da ONM, resultando em uma remodelagem óssea que dificulta os mecanismos fisiológicos de reparo e adaptação do osso da mandíbula e maxila (2).

De acordo com Regev E. et al, é comum que o fator estimulador para o processo de necrose seja as exodontias. Justamente pelo fato de que a remodelação óssea é um processo esperado no pós operatório dessa intervenção. Contudo, a cicatrização dos pacientes submetidos a exodontias e que fazem uso de BFs é alterada pelo mecanismo de ação desses (7).

Uma exposição óssea alveolar pós extração dentária que em pacientes normais apresenta curta duração, por sua vez não apresenta evolução normal em pacientes que fazem uso de BFs, propiciando uma infecção ou necrose na ferida, ou espaço alveolar (7).

Cada paciente possui suas peculiaridades e históricos com outras doenças. A condição bucal e a presença de infecções orais, como periodontite também podem estar relacionadas na etiopatologia da ONM. Alinhar a História da Doença Atual de cada paciente com os fatores de risco predisponentes são fundamentais e podem facilitar na conclusão da origem da doença (2).

3.3 FATORES DE RISCO

Os sinais e sintomas clínicos são fundamentais para que o profissional de saúde consiga reconhecer e diagnosticar a Osteonecrose dos Maxilares (ONM). Entretanto é necessário inteirar-se dos fatores de risco que podem ser relevantes no processo de desenvolvimento da patologia.

Os principais fatores de risco que envolvem a Osteonecrose estão diretamente relacionados à terapia com drogas antirreabsortivas como Bifosfonatos e Denosumab. Os fatores incluem seu tempo de uso, potência e via de administração. Contudo, existem outros tópicos que devem ser levados em consideração, são eles: exodontias, cirurgias para instalação ou presença de implantes dentários, infecções orais, lesões periapicais, próteses, presença de exostose, bem como fatores sistêmicos como idade do paciente acometido, pacientes diabéticos e renais que fazem uso de diálise (8).

3.4 DROGAS ANTIREABSORTIVAS

3.4.1 Bifosfonatos

Os Bifosfonatos são medicamentos de ampla escolha no tratamento de osteoporose e na terapia de outras doenças que envolvem distúrbios

ósseos como Doença de Paget, Mieloma múltiplo, câncers metastáticos e outros (6).

Esses medicamentos são classificados como análogos sintéticos de pirofosfato inorgânico. Este composto, que por sua vez está naturalmente presente no organismo (6).

Segundo a literatura, aproximadamente 0,1% dos pacientes que fazem uso de BFs orais desenvolvem a osteonecrose, já para os que fazem uso dos BFs injetáveis essa taxa corresponde de 8% a 20% dos pacientes (5).

3.4.1.1 Mecanismo de Ação

Existem 2 categorias de BFs disponíveis, os nitrogenados e não nitrogenados. O potencial de inibição da reabsorção óssea aumenta de acordo com a sua geração. (9)

Os nitrogenados agem induzindo o processo de apoptose das células osteoclásticas e inibem a ação de uma enzima importante para a síntese de lipídios isoprenólicos a farnesil difosfato sintase. Conseqüentemente, quebrando a cadeia de ligações proteicas esperadas para que haja a atividade normal dos osteoclastos (10).

Os não nitrogenados agem concorrendo com a adenosina trifosfato (ATP) nas células osteoclásticas induzindo o processo de apoptose dessas células. Os bifosfonatos desta categoria são metabolizados mais rápido, por isso seu potencial de ação é reduzido, quando comparado aos nitrogenados. (10)

Os BFs são fármacos que se concentram na matriz óssea e possuem uma meia vida extensa, cerca de até 10 anos. Sendo liberados de forma gradativa e lenta no organismo (6,4,10).

3.4.1.2 Vias de administração

A via de administração dos bifosfonatos pode variar de acordo com o tipo de tratamento que a droga está sendo indicada. Quando prescritos para tratamento de osteoporose, a via de administração mais comum é a via oral (10). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA), a administração do Fosamax (nome comercial do Aledronato, bifosfonatos de uso oral) pode ser realizada pelo próprio paciente (11).

Já para o tratamento oncológico metastático a via endovenosa é a eleita (10). De acordo com a bula do Zometa (nome comercial do ácido zolendrônico, um dos bifosfonatos de uso endovenoso), A administração deve ser realizada por um profissional de saúde, ou alguém capacitado para tal (12).

3.4.2 Denosumabe

O Denosumabe surge como uma possível alternativa para terapia de distúrbios ósseos como Osteoporose e tratamento oncológico metastático, diante das respostas necróticas apresentadas na terapia com Bifosfonatos. Contudo, descobriu-se que assim como os BFS, o uso de Denosumab também é responsável pela incidência de osteonecrose (13).

Segundo a literatura, 15% dos usuários da denosumabe desenvolve a osteonecrose. (5)

3.4.2.1 Mecanismo de ação

O Denosumabe atua como inibidor de RANK L, que por sua vez, é uma das proteínas ativadoras de osteoclastos (6).

RANK L é produzido por osteoblastos e ativa o receptor RANK em células precursoras de osteoclastos e nos osteoclastos. A sinalização RANKL-RANK é essencial para a diferenciação, função, e sobrevivência dos osteoclastos. (13)

São chamados de OPG os receptores RANK que não estão ligados aos osteoclastos. Assim, a ligação RANKL-OPG bloqueia a atividade dos osteoclastos. (13)

Assim como nos BFS, a ONM é notada como efeito adverso em consequência do uso do denosumabe. Entretanto, o tempo de ação do denosumabe é considerado menor em relação aos BFS. (6)

3.4.2.2 Vias de administração

Segundo a ANVISA, o uso dessa droga deve ser feito através de injeção em tecido subcutâneo. A dosagem de 60mg/ mL deve ser reaplicada a cada 06 meses. (14)

3.5 CTX

Como forma de auxiliar a avaliação de risco de desenvolvimento da ONM, Marx et al. Introduziram o exame do telopeptídeo carboxiterminal cross-liked do colágeno tipo I (CTX). (15)

O CTX é um biomarcador ósseo que, ao ser liberado, indica clivagem das fibras colágenas presentes no osso durante a reabsorção óssea. (16).

A justificativa para o uso do exame é que através dos níveis obtidos seria possível obter dados que pudessem contribuir para avaliar o risco de necrose, a avaliação é feita da seguinte forma: Valores inferiores a 100 pg/ml apresentam alto risco. Para valores entre 100 pg/ml e 150 pg/ml o risco é considerado moderado. Já para valores acima de 150 pg/ml o risco é considerado baixo. (17)

Entretanto, vários estudos relatam que o biomarcador CTX apresenta pouca evidência de ser um meio seguro e eficiente para avaliar o risco de ONM (17), por apresentar resultados conflitantes e passíveis de erro (5).

Outros marcadores bioquímicos da remodelação óssea e exames podem ser utilizados a fim de avaliar os níveis de formação e reabsorção óssea são eles: Fosfatase alcalina, osteocalcina, proptídeo amino terminal do pró colágeno (18).

Entretanto, vale ressaltar que os marcadores ainda são questionáveis, e não é indicado que os resultados obtidos nesses seja o único critério de decisão para submeter ou não o paciente a procedimentos invasivos.

Por isso, mais pesquisas são necessárias para elucidar o biomarcador seguro e eficiente para facilitar na avaliação do risco de desenvolver a ONM (16).

3.6 TRATAMENTO

Na literatura existem algumas abordagens relatadas para o tratamento da ONM. Entretanto, a patologia ainda é carente de um protocolo de tratamento reconhecido que auxilie os cirurgiões dentistas na terapia da referida patologia.

3.6.1 Tratamento cirúrgico

Nos primeiros estudos que abordavam a terapia de ONM foi relatado o tratamento cirúrgico como falho e passíveis de agravamento do quadro clínico. (19)

Atualmente, a literatura relata essa abordagem como modalidade de tratamento muito utilizada em pacientes com ONM (6,20). Em pacientes estágio 2 e 3, a cirurgia é considerada favorável. (20).

A cirurgia no tratamento para a ONM não é de fácil realização e, dentro deste, técnicas diversas podem ser incluídas, são elas: Curetagem, sequestrectomia ou desbridamento, saucerização e em casos mais severos a mandibulectomia. Ainda sobre as técnicas, um análise revela a curetagem, principalmente quando associada a anestesia local como técnica que apresenta maior risco de recidiva. (20)

O protocolo que engloba a abordagem cirúrgica com outros manejos tem sido bem relatado na literatura (20,5,6). A terapia cirúrgica pode ser associada com a terapia farmacológica (uso de antibióticos), uso de plasma rico em plaquetas o (PRP) bem como o uso de laserterapia de baixa intensidade (LLLT) e a ozônioterapia (5,6).

3.6.2 Intervalo de Medicação

Por se tratar de fármacos que se acumulam na matriz óssea e possuem uma meia vida longa (6), alguns estudos defendem que esse intervalo ou também chamado "*drug holiday*" em inglês (feriado de drogas), não tem efeito prático nos tecidos (5). E pode trazer consequências como exacerbação da osteoporose, incluindo diminuição

da densidade mineral óssea e aumento da incidência de fraturas (20). Há pouca evidência clínica de que a descontinuação de BFs a curto prazo ajude a impedir a ocorrência de ONM resultante de tratamentos odontológicos invasivos. (20)

3.6.3 Câmara hiperbárica

A terapia com oxigênio hiperbárico (OHB) tem sido comumente relatado na literatura principalmente no tratamento da osteorradionecrose (ORN) ou osteomielite (13,5,17,21). O uso da OHB na terapia de ONM pode ser justificado pelo efeito angiogênico que pode contribuir para a hipervascularização. Já que na referida patologia a vascularização prejudicada é um fator etiopatogenético. (13).

Entretanto, o uso da terapia de OHB ainda apresenta relatos controversos na literatura, e em alguns estudos seu uso no tratamento de ORN não demonstra eficácia (22)

3.6.4 Ozônioterapia

O uso da ozônioterapia é cada vez mais crescente como mais um manejo de diversas situações e patologias de pacientes que necessitam de cuidados odontológicos.

Segundo Ferreira, as propriedades oferecidas pelo ozônio são antimicrobianas, anti-inflamatórias, imuno estimulantes, oferecem oxigenação e neoangiogênese para tratamento de infecções ósseas, feridas em pele e mucosa (23).

Agrillo traz resultados de eficácia e tolerabilidade quando o ozônio é aplicado diretamente em lesões de ONM (24), em tecidos próximos da lesão também é possível obter benefício. Além de não apresentar efeitos colaterais nem contra indicações (23).

Mesmo oferecendo características promissoras para o tratamento da osteonecrose, o uso da ozônioterapia ainda requer pesquisas e estudos para comprovar a sua eficácia na terapêutica da referida patologia.

3.6.5 Laserterapia

A laserterapia é bastante usada na odontologia para a terapia de lesões de tecido mole, hipersensibilidade dentinária, ulcerações bucais, parestesias e outras patologias (25-13). Apresenta resultados positivos em relação a cicatrização e analgesia (25).

A laserterapia de baixa intensidade ou em inglês *Low-Level Laser Therapy* (LLLT) baseia-se em um método em duas etapas: o primeiro é relacionado à ativação de osteoblastos para produzir matriz óssea. O segundo está relacionado em uma situação na qual um mecanismo fotobiológico diminui a atividade osteoblástica e o LLLT é utilizado a fim de estimular a atividade osteoclástica para desenvolver a reabsorção óssea e remodelação. (13)

O uso do Azul de Metileno em associação à laserterapia tem sido indicado como promissor dessas lesões. É um fotossensibilizador biologicamente estável fotoquimicamente eficaz com o mínimo de toxicidade às células normais. Ou seja, apresentam seletividade para a célula-alvo e sua administração deve ser feita de forma tópica, local ou no interior da cavidade, respeitando o tempo ideal para depois receber irradiação com luz, dose e comprimento de onda adequados. (25)

Os efeitos e propriedades biomoduladoras da laserterapia pode ser útil no tratamento da ONM não como tratamento principal, mas sim como coadjuvante (26,13). Prockt et al defendem que é um método seguro, livre de efeitos colaterais, (27) porém deve se respeitar os critérios da técnica e a dose indicada, a fim de se evitar danos ou nenhum efeito (25). Uma vez que é um efeito dose dependente no qual pequenas doses trazem estímulo de reparação aos tecidos vivos, em doses médias, pode acontecer o impedimento da cicatrização, e em doses altas há alteração da eficácia (27).

O uso da laserterapia no tratamento da ONM parece bem promissor, entretanto na literatura há poucos estudos e comprovações de seu uso e consequente eficácia.

3.6.6 Outros manejos

Demais opções de tratamento da ONM vêm sendo relatadas na literatura. São elas: uso de Plasma Rico em Plaquetas (PRP); Pentoxifilina e Tocoferol. O PRP como coadjuvante no tratamento da ONM para Ribeiro é uma boa opção e ele relata obter sucesso em cerca de 80% dos casos.(6) Já o uso de Pentoxifilina e Tocoferol que são agentes que estimulam a reparação tecidual e melhoram a vascularização é indicado em alguns protocolos (5). Mas para alguns autores não oferece bons resultados (6). Em ambos (PRP e Pentoxifilina e Tocoferol) é estimulado a realização de mais estudos e pesquisas.

3.7 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Segundo o comitê especial de ONM da AAOMS, o tratamento de pacientes acometidos deve ser dividido conforme os estágios em que eles se encontram dentro da referida patologia. (4).

Estágio 0- Fornecer tratamento ao que está sintomático e administrar de maneira conservadora outros fatores locais, como cárie e doença periodontal. O gerenciamento sistêmico pode incluir o uso de medicamentos para dor e controle crônicos de infecção com antibióticos, quando indicado. Estes pacientes necessitarão de monitoramento cuidadoso, considerando o risco de progressão para um estágio mais alto da doença. Também é importante a realização de outros diagnósticos, por exemplo, doença fibro-óssea, esclerose crônica e osteomielite também deve ser considerada. (4)

Estágio 1- Esses pacientes se beneficiam do tratamento odontológico incluindo o uso de colutórios antimicrobianos orais, como clorexidina a 0,12%. Nenhum tratamento operatório imediato é requerido (1,4).

Estágio 2- É recomendado repetir os cuidados do estágio 1 e incluir o uso de clorexidina em combinação com antibióticos, podendo combinar antibióticos de administração intravenosa. Embora a infecção local por ossos e tecidos moles não é considerada a etiologia primária desse processo, a colonização do osso exposto é de ocorrência muito comum.

A maioria dos micróbios isolados foi sensível ao grupo dos antibióticos penicilina. Quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina têm sido utilizados com sucesso em pacientes alérgicos à penicilina. Culturas microbianas também devem ser analisadas e o regime de antibióticos deve ser ajustado em conformidade. Formação de biofilme na superfície do osso exposto foi relatada em vários casos e pode ser responsável pela falha de sistemas antibióticos descritas em alguns casos refratários. Nesses casos, a terapia operatória direcionada a reduzir o volume de osso necrótico colonizado pode servir como um complemento benéfico à antibioticoterapia. (1)

Estágio 3- Esses pacientes se beneficiam do cuidados do estágio 1 e 2, além do desbridamento, incluindo ressecção, em combinação com antibioticoterapia, que pode oferecer palição a longo prazo com resolução de infecção aguda e dor. Pacientes sintomáticos com doença em estágio 3 pode exigir ressecção e reconstrução com placa de reconstrução ou obturador. O potencial de falha da placa de reconstrução por causa dos efeitos generalizados da exposição ao Bisfosfonatos precisa ser reconhecido pelo clínico e pelo paciente (4).

Relatos de casos com amostras pequenas descrevem com êxito reconstrução imediata com osso vascularizado. Independentemente do estágio da doença, sequestro ósseo móvel deve ser removido para facilitar a cicatrização dos tecidos moles. A extração de dentes sintomáticos em pacientes com osso necrótico deve ser considerada, uma vez que é improvável que a extração exacerbará o processo necrótico estabelecido. Uma análise histológica completa é indicada para todas as amostras ósseas (especialmente para pacientes com história uma doença maligna) desde que o câncer metastático relatados em tais amostras (1).

4. DISCUSSÃO

Sobre o risco de desenvolver a ONM. Otto declara que o uso dos bifosfonatos, e denosumabe é o principal fator de risco (2). Em relação

ao tipo de bifosfonatos, os estudos apresentam taxas que se aproximam, embora com uma leve curvatura, mas consentem que o uso de BFs orais apresentam uma incidência de 0,1% a 0,5% de chance de desenvolver ONM (6-5). Os BFs injetáveis apresentam uma variante de 1,6% a 20% de chance, já o denosumabe apresenta uma taxa de 15% desse risco (6,5)

Otto consente, ainda, que o fato de o paciente fazer uso corrente de corticoesteróides pode classificá-lo como de alto risco a desenvolver ONM (2).

Otto prossegue acrescentando que pacientes com condições do tipo anemia, diabetes mellitus, imunossupressão ou insuficiência renal e/ou ainda falta de higiene bucal ou tabagismo podem contribuir para um desenvolvimento acelerado e/ou aumento da severidade da doença. Entretanto, são fatores incertos, e mais pesquisas são sugeridas a fim de elucidar a existência dessas condições como fatores de risco ao paciente desenvolver ONM (2).

Sobre o uso do teste do CTX, muitos autores anuem que o biomarcador apresenta resultados conflitantes com o quadro clínico do paciente (5). Este exame pode ser influenciado pelos alimentos ingeridos, e podem variar de acordo com idade e sexo, o que contribui na imprecisão deste exame na finalidade de ratificar o risco de ONM e sugerindo a exclusão do mesmo como único critério de decisão para submeter ou não o paciente a um procedimento de risco frente ao desenvolvimento de osteonecrose (16).

O tratamento cirúrgico é considerado a abordagem mais eficaz no tratamento de ONM em estágio 2 e 3 (20). Segundo Ribeiro, a cirurgia apresenta taxa de sucesso médio, é a abordagem mais adotada em ONM, podendo ser conservadora ou extensa, e na maioria dos casos é associada à antibioticoterapia (6). Alguns autores defendem que as outras terapias podem ser usadas, desde que combinadas com o tratamento cirúrgico, e este deve ser feito com uma margem de segurança suficiente que permita identificar o osso saudável e fazer a cobertura da região com retalho mucoperiosteal (5).

Em relação ao Intervalo de medicação (“*drug holiday*”) os autores corroboram que não há consenso em suspender a medicação (5). Kagami relata que essa suspensão pode trazer malefícios aos pacientes osteoporóticos, como provocar a exacerbação da osteoporose, com a diminuição da densidade mineral óssea e aumento da incidência de fraturas em caso de pacientes que fazem uso de drogas antirreabsortivas (20).

A meia vida desses medicamentos é bem longa, aproximadamente 10 anos, ou seja, esses fármacos se acumulam na matriz óssea, o que pode justificar a ineficácia da suspensão da droga, já que mesmo que essa seja suspendida, sua ação no organismo pode continuar, incluindo o risco de desenvolver a ONM(6).

Sobre a terapia de oxigênio hiperbárico (OHB) há conflitos na literatura sobre a sua efetividade. Annane D. *et al* concluíram em seu estudo que a pacientes com osteorradionecrose mandibular evidente não se beneficiaram da oxigenação hiperbárica (22). Outros estudos revelam que OHB tem um potencial angiogênico e pode cooperar para a cicatrização dos tecidos moles (13). Silva e Rodriguez afirmam fazer uso dessa terapia combinada a outras, quando o paciente não é portador de metástase de neoplasia maligna (5).

Já a ozônioterapia apresenta boas recomendações na literatura. Oferece propriedades vantajosas para o tratamento da ONM, ações antimicrobianas, antiálgicas, antiinflamatórias (23). Segundo Agrillo, a ozônioterapia não apresenta efeitos colaterais, e oferece um fator de regeneração tecidual (24). Entretanto, em seu uso, as doses e concentrações não são padronizadas (23). No geral, o ozônio é indicado como um tratamento promissor para a ONM. Embora seu sucesso seja pouco comprovado cientificamente, estimulando mais linhas de pesquisa na área (5).

Sobre a laserterapia de baixa intensidade, LLLT é uma abordagem bastante utilizada na odontologia no tratamento de lesões de tecido mole (25). Segundo Prockt, é uma técnica segura e livre de efeitos colaterais (27). Alguns autores defendem que o uso da laserterapia no tratamento de ONM é o método mais eficaz, desde que associado a outras técnicas,

como o combinar seu uso ao desbridamento ósseo e antibioticoterapia (6). O Azul de Metileno também tem sido relatado como opção de associação com a laserterapia, classificada inclusive como uma forma eficaz, embora apresente critérios a serem seguidos em sua técnica, são eles: o tempo ideal para depois receber irradiação com luz, dose e comprimento de onda adequados e quando não são seguidos, pode trazer danos ou nenhuma eficácia (25). Prockt afirma que seu efeito é dose-dependente. Em pequenas doses estimula reparação tecidual; em doses médias impede a cicatrização; e em doses altas há alteração da eficácia, justificando a importância de seguir os critérios e recomendações de uso (27,25). De acordo com Xavier, apresenta propriedades biomoduladoras e pode ser útil como tratamento coadjuvante da ONM. Os autores corroboram que ainda são necessários mais estudos para esse recurso terapêutico.

Outros manejos como uso de plasma rico em plaquetas (PRP), uso de Pentoxifilina e Tocoferol também são citados na literatura. O PRP apresenta uma boa opção de tratamento para a ONM, e Ribeiro afirma ter tido sucesso em 80% dos casos (6). Já a Pentoxifilina e o Tocoferol, são medicamentos utilizados com o objetivo de favorecer a vascularização e estimulam a reparação tecidual; porém ainda apresentam resultados conflitantes, e em alguns casos, os autores afirmam que não apresentam bons resultados (6). Os autores estimulam linhas de pesquisas e novos estudos sobre indicação e eficácia desses medicamentos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após revisão da literatura, foi possível constatar que existem diversas abordagens para o tratamento da osteonecrose, porém para muitas dessas abordagens ainda é necessário a existência de protocolos. Por isso, cabe ao cirurgião-dentista avaliar de forma criteriosa e individualmente seu paciente, a fim de optar pela abordagem que traga melhor benefícios de acordo com o estado que ele apresenta. Existe um protocolo da AAOMS apresentado na literatura, todavia, ainda são necessárias novas pesquisas para determinar a eficácia deste protocolo nos pacientes portadores da ONM. É interessante ressaltar que mesmo que a osteonecrose seja o principal efeito adverso do uso de drogas de pacientes que possuem complicações ósseas, seu uso não deve ser descontinuado sem a indicação de um médico. É interessante combinar o tratamento odontológico com outras especialidades como Oncologia e Psicologia, a fim de oferecer um tratamento efetivo multidisciplinar e completo ao paciente.

6. REFERÊNCIAS

1. Yoneda et al. Antiresorptive agent. Related osteonecrosis of the jaws: position paper 2017 of Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017; 35(1): 1- 14
2. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Shiodt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat. Rev.* 2018; 69:177-87.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 1115-7
4. Ruggiero 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. Silva C.E.X.S.R., Rodriguez A.C. Osteonecrose dos maxilares. In: Kignel: Estomatologia bases do diagnóstico para o clínico geral. 1ª edição. São Paulo: Santos;2019
6. Ribeiro G.H, Chrun Es, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84: 102-8
7. Regev E, Lustmann J, Nashef R. Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(6): 1157-61
8. Edwards BJ et al. Updates recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. An advisory statement from The American Dental Association Council on Scientific Affairs. *JADA* 2008; 139(12): 1674-77

9. Russel RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119 (suppl2): S150-62

10. Carvalho PSP, Santos HF, Duarte BG, Carvalho FA, Ribeiro Dias E, Rocha JF. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bisfosfonatos. *RFO*,2010;15 (2): 183-89

11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage da internet]. Bulário do medicamento Fosamax. [acesso em 31 de maio de 2020]. Disponível em:https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/bula-paciente-fosamax-consulta-remedios.pdf?1486145677&embedded=true

12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage da internet]. Bulário do medicamento Zometa [acesso em 31 de maio de 2020]. Disponível em:https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Zometa-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1587141554&embedded=true

13. Starling IRN. Tratamento de osteonecrose extensa associada ao uso de anti reabsortivos: relato de caso e revisão de literatura. [Monografia para conclusão de curso de especialização em cirurgia bucomaxilofacial]. [Belo Horizonte]: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, 2018 (53p.)

14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage da internet]. Bulário do medicamento Prolia. [acesso em 01 de out de 2019]. Disponível em:https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/Bula-Prolia-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1571431171&embedded=true

15. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67(5 suppl): 107-19

16. Oliveira AB. Eficácia do CTX em prever o risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos. [trabalho de conclusão de curso]: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, 2016 (52p.).
17. Oliveira SJS, Izolani Neto O. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonato. *Braz. J. Surg. Clin. Res.* 2016;14(1) 31-34.
18. Chaves RAC, Queiroz TP, Faloni APS. Bisfosfonatos e denosumab: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. *Rebram.* 2018;21 (2) 66-80.
19. Marx RE, Sawatari Y, Fortim 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
20. Kagami H, Inoue M, Kobayashi A, Taguchi A, Li X, Yoshizawa M. Issues with the surgical treatment of antiresorptive agent related osteonecrosis of the jaws. *Oral diseases.* 2018;24(1-2): 52-56
21. Brozoski Ma, Traina AA, Deboni ZMC, Marques MM, Naclério-Homem MG. Osteonecrose maxilar associada ao uso dos bisfosfonatos. *Ver Bras. Reumatol.* 2012; 52 (2): 260-70
22. Annane D et al. Hyperbaric Oxygen Therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo. controlled double- blind trial from the ORN 96 study group. *J Clin. Oncol.* 2004; 22(24): 4893-900
23. Ferreira S, Mariano RC, Garcia Júnior, Pellizer EP. Ozônio terapia no controle da infecção em cirurgia oral. *Rev. Odontol. Araçatuba.* 2013;34 (1); 36-38
24. Agrillo et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur. Ver. Med. Pharmacol Sei.* 2012;16 (12):1741-47

25. Mesquita KF, QUEIROZ AM, Nelson Filho P, Borsatto MC. Terapia fotodinâmica: tratamento promissor na odontologia? Rev. Fol. 2013;23(2) 45-52.

26. Silva GX. Uso da laserterapia na osteonecrose e na osteorradionecrose dos maxilares [trabalho de conclusão de curso]. [Florianópolis]: Universidade Federal de Santa Catarina; 2015, (67p).

27. Prockt Ap, Takahashi A, Pagnocelli RM. Uso de terapia com laser de baixa intensidade na cirurgia bucomaxilofacial. Rev. Part. Esstomatol Cir. Maxilofacil. 2008; 49 (4): 247-55

ANEXO A – Normas da Revista de Odontologia da Bahiana

Journal of Dentistry and Public Health

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 laterais direita e esquerda de 3 cm e superior e inferior de 2 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 na Plataforma Brasil/Ministério da Saúde ou o documento de aprovação de Comissão de Ética equivalente internacionalmente deve ser enviado (CAAE) 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.

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

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

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

e. 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.

f. 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.

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

b. 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.

c. 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.

d. 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.

e. 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.

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

ANEXO B – Artigos Referenciados

Os artigos utilizados na presente revisão de literatura encontram-se em anexo no email enviado à banca avaliadora do Trabalho de Conclusão de Curso.