

**Ananda Batista de Oliveira**

**Eficácia do CTX em prever o risco de desenvolver Osteonecrose  
dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos**

Brasília  
2016



**Ananda Batista de Oliveira**

**Eficácia do CTX em prever o risco de desenvolver Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo

Brasília  
2016



À minha amada mãe, que me ensinou valores que vou carregar por toda minha vida, exemplo de bondade e amor ao próximo.



## AGRADECIMENTOS

Ao meu pais, Elisafan e Margareth, que sempre me incentivaram nesta jornada e que sempre fizeram esforços imedidos para prosseguir com meus sonhos. Aos meu irmãos, Danilo e Lorena, por todos momentos e experiências de vida que vocês puderam me proporcionar.

Aos meus amigos, por todo companheirismo e por serem o ombro amigo nas horas boas, mas, principalmente, nos momentos ruins.

Ao meu orientador, Sérgio Bruzadelli, pela grande contribuição na minha jornada acadêmica, pela sua paciência e dedicação na realização deste trabalho. Muito obrigada pelos conhecimentos compartilhados.

À professora e amiga, Aline Úrsula, por toda sua contribuição desde o meu primeiro semestre na UnB. Muito obrigada, por todas as considerações e sugestões para o desenvolvimento do meu trabalho, por sempre ter me estendido a mão quando precisei e por ser esse exemplo de pessoa, profissional, e amiga.

A todos que contribuíram de alguma forma para minha formação pessoal e acadêmica, meus sinceros agradecimentos.





## EPÍGRAFE

“Cada sonho que você deixa para trás, é um pedaço do seu futuro que deixa de existir”.

Steve Jobs



## RESUMO

DE OLIVEIRA, Ananda Batista. Eficácia do CTX em prever o risco de desenvolver Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

A Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso dos Bisfosfonatos (BRONJ) é relacionada, desde 2003, como efeito adverso de terapias antitumorais com os bisfosfonatos (BFFs), via oral e via intravenosa. Deste modo, é de extrema importância para a Odontologia determinar o risco de desenvolver BRONJ, já que a grande maioria dos fatores predisponentes para o surgimento de lesões nos maxilares são as intervenções odontológicas invasivas. O Telo-peptídeo carboxiterminal cross-linkado do colágeno tipo I (CTX) foi sugerido como biomarcador para indicar o risco de desenvolver BRONJ. O objetivo do presente trabalho é, por meio de uma revisão de literatura, abordar a eficácia do CTX como biomarcador para o risco de desenvolvê-la. A metodologia usada foi a realização de pesquisa de artigos científicos recentes no banco de dados eletrônicos Pubmed (Medline), nas línguas inglesa e portuguesa. O uso do CTX como biomarcador preditor da BRONJ mostrou-se pouco eficaz e muito controverso. Pela revisão da literatura realizada, pode-se concluir que o CTX não é um bom indicador para prever o risco, porém, é essencial para avaliar como o tratamento com BFFs interferiu no metabolismo ósseo e, principalmente, na osteoclastogênese.



## ABSTRACT

DE OLIVEIRA, Ananda Batista. Effectiveness of CTX in predicting the risk of developing Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. 2016. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is listed since 2003 as an adverse effect of antiresorptive therapies with bisphosphonates (BFFs), orally and intravenously. Thus, it is extremely important for dentistry determine the risk of developing BRONJ, since the vast majority of predisposing factors for the appearance of lesions in the jaws are invasive dental interventions. It was suggested the carboxyterminal telopeptide cross-linked type I collagen (CTX) as a biomarker to indicate the risk of developing BRONJ. The aim of this work is through a literature review, addressing the efficacy of CTX biomarker for the risk of developing it. The methodology used was conducting research in the electronic database Pubmed (Medline), were included articles in English and Portuguese. The use of CTX as a predictor of BRONJ proved to be very ineffective and very controversial. For the literature, we can conclude that CTX is not a good indicator to predict the risk, but it is essential to evaluate how the treatment with BFFs interfere in bone metabolism, and especially in osteoclastogenesis.



## SUMÁRIO

<b>Artigo Científico</b> .....	17
Folha de Título .....	19
Resumo .....	20
Abstract .....	21
Introdução.....	22
Metodologia .....	23
Revisão de Literatura .....	23
Metabolismo ósseo .....	23
Bisfosfonatos .....	24
Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos .....	26
CTX .....	29
Considerações finais .....	32
Referências .....	35
<b>Anexos</b> .....	39
Normas da Revista Odonto Ciência.....	39





## ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

DE OLIVEIRA, Ananda Batista; MACEDO, Sérgio Bruzadelli. Eficácia do CTX em prever o risco de desenvolver Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos. Apresentado sob as normas de publicação da **Revista Odonto Ciência**



## FOLHA DE TÍTULO

**Eficácia do CTX em prever o risco de desenvolver Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos**

*Effectiveness of CTX in predicting the risk of developing Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*

Ananda Batista de Oliveira<sup>1</sup>  
Sérgio Bruzadelli Macedo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Professor Adjunto de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial da Universidade de Brasília (UnB).

Correspondência: Prof. Dr. Sérgio Bruzadelli Macedo  
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF  
E-mail: bruzadel@uol.com.br / Telefone: (61) 31071803

## RESUMO

### **Eficácia do CTX em prever o risco de desenvolver Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos**

#### **Resumo**

A Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos (BRONJ) é relacionada, desde 2003, como efeito adverso de terapias antirreabsortivas com os Bisfosfonatos (BFFs), via oral e via intravenosa. Deste modo, é de extrema importância para a Odontologia determinar o risco de desenvolver BRONJ, já que a grande maioria dos fatores predisponentes para o surgimento de lesões nos maxilares são as intervenções odontológicas invasivas. Foi sugerido o Telo-peptídeo carboxiterminal cross-linked do colágeno tipo I (CTX) como biomarcador para indicar o risco de desenvolver BRONJ. O objetivo do presente trabalho é, por meio de uma revisão de literatura, abordar a eficácia do CTX como biomarcador para o risco de desenvolvê-la. A metodologia usada foi a realização de pesquisa no banco de dados eletrônicos Pubmed (Medline), foram incluídos artigos nas línguas inglesa e portuguesa. O uso do CTX como biomarcador preditor da BRONJ mostrou-se pouco eficaz e muito controverso. Pela revisão da literatura realizada, pode-se concluir que o CTX não é um bom indicador para prever o risco, porém é essencial para avaliar como o tratamento com BFFs interferiu no metabolismo ósseo e, principalmente, na osteoclastogênese.

#### **Palavras-chave**

CTX, Biomarcador da remodelação óssea, Osteonecrose dos maxilares, Bisfosfonato.

## ABSTRACT

### *Effectiveness of CTX in predicting the risk of developing Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*

#### **Abstract**

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is listed since 2003 as an adverse effect of antiresorptive therapies with bisphosphonates (BFFs), orally and intravenously. Thus, it is extremely important for dentistry determine the risk of developing BRONJ, since the vast majority of predisposing factors for the appearance of lesions in the jaws are invasive dental interventions. It was suggested the carboxyterminal telopeptide cross-linked type I collagen (CTX) as a biomarker to indicate the risk of developing BRONJ. The aim of this work is through a literature review, addressing the efficacy of CTX biomarker for the risk of developing it. The methodology used was conducting research in the electronic database Pubmed (Medline), were included articles in English and Portuguese. The use of CTX as a predictor of BRONJ proved to be very ineffective and very controversial. For the literature, we can conclude that CTX is not a good indicator to predict the risk, but it is essential to evaluate how the treatment with BFFs interfere in bone metabolism, and especially in osteoclastogenesis.

#### **Keywords**

CTX; Biochemical markers of bone turnover; Osteonecrosis of Jaw; Bisphosphonate.

## INTRODUÇÃO

Em meados de 2003, um tipo de Osteonecrose dos maxilares foi associado como efeito adverso tardio dos Bisfosfonatos (BFFs), sendo denominado como Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos Bisfosfonatos (BRONJ) (1). No entanto, em 2014, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) decidiu por alterar essa classificação para Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (MRONJ), devido ao crescente número de lesões associadas a outras terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas (2,3).

Após o BFF ser associado ao desenvolvimento de BRONJ, tornou-se de extrema importância para a odontologia determinar o risco de se desenvolver a patologia antes que qualquer intervenção invasiva seja realizada, visto que intervenções odontológicas invasivas se mostraram entre os principais fatores predisponentes para as lesões, principalmente as exodontias.

Marx et al. (4) introduziram o exame do Telo-peptídeo carboxiterminal cross-linked do colágeno tipo I (CTX) como uma importante ferramenta clínica a fim de ajudar na avaliação do risco de desenvolver BRONJ. O CTX é um biomarcador ósseo liberado quando há a clivagem das fibras colágenas presentes no osso durante a reabsorção óssea (4,5).

Apesar das novas definições pela AAOMS (2), o presente trabalho selecionou os Bisfosfonatos como foco principal, pois a associação da Osteonecrose dos maxilares com outras terapias antirreabsortivas ainda é uma descoberta muito recente, não havendo suficiente material científico para uma revisão. Apesar da vasta literatura de artigos relacionados aos bisfosfonatos e seus efeitos nos tecidos humanos, não há resposta para muitos questionamentos ainda existentes e, principalmente, como

aproveitar os benefícios desse fármaco, eliminando seus efeitos nocivos ou potencialmente prejudiciais ao paciente.

O objetivo do presente trabalho é, por meio de uma revisão de literatura, abordar os bisfosfonatos, a BRONJ e a eficácia do CTX como biomarcador para o risco de desenvolvê-la.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura por meio de pesquisa na base de dados eletrônicos Pubmed (Medline). Entre os termos pesquisados estão bisphosphonates, CTX, C-terminal telopeptide, BRONJ, osteonecrosis of jaw e biochemical markers. Os termos foram pesquisados sozinhos ou associados pelos conectores OR e/ou AND. Foram utilizados artigos nas línguas inglesa e portuguesa, e datam de 1997 a 2016. Na busca, foram selecionados revisões sistemáticas, ensaios clínicos, ensaios laboratoriais e revisões de literatura pertinentes ao objetivo deste estudo.

## METABOLISMO ÓSSEO

É necessário entender como o metabolismo ósseo acontece antes de saber como os BFF interferem nele. Como Cremers e Farooki (6) descreveram, o esqueleto é constantemente renovado por um processo chamado remodelação óssea. Esse processo envolve a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, a formação óssea mediada por osteoblasto e a (re) mineralização da matriz óssea recém secretada por osteoblastos, a osteóide. A remodelação óssea é iniciada com os osteoclastos degradando a superfície mineralizada por meio da secreção de ácidos e de proteases que rompem as fibras colágenas presentes no osso (6). O equilíbrio

dinâmico entre a atividade osteoblástica e osteoclástica define se há produção, manutenção ou destruição óssea (7)

Quando o osso é degradado, há a liberação de biomarcadores da reabsorção óssea, incluindo os produtos da quebra das fibras colágenas como a deoxipiridinolina (DPD), e os telopeptídeos carboxiterminal cross-linked do colágeno tipo I e aminoterminal cross-linked do colágeno tipo I (6). A próxima etapa da remodelação óssea é a deposição de osteóide, matriz recém sintetizada não mineralizada, pelos osteoblastos. Com a formação óssea, também são liberados biomarcadores da formação óssea, como os propeptídeos amino (N-) e carboxi (C)-terminal do colágeno tipo I, osteocalcina (OC) e fosfatase alcalina óssea específica (BAP) (6).

Os BFFs interferem na mais importante via de diferenciação osteoclástica, o Sistema RANK/RANKL/OPG. Nesse sistema, em condições normais, o RANK, expresso na membrana plasmática dos osteoclastos, liga-se ao seu ligante RANKL, expresso na membrana plasmática dos osteoblastos, induzindo uma cascata de sinais que culmina na diferenciação e maturação dos osteoclastos (8). A OPG funciona como inibidor do RANKL, pois ao se ligar a ele impede que o RANKL e o RANK interajam, impedindo que ocorra a cascata de reações que promovem a diferenciação e maturação osteoclástica (8).

## BISFOSFONATOS

A Osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos é um importante efeito colateral dos BFFs que acomete principalmente pacientes oncológicos que usam via IV os quais foram submetidos a exodontias. Devido a isso, a importância de se predizer o risco de desenvolver ou não a doença. Biomarcadores vêm sendo sugeridos para esse fim, no entanto, ainda é um tema bem controverso no meio científico.



Os Bisfosfonatos (BFFs) constituem uma classe farmacológica que interfere no metabolismo do osso e são amplamente indicados no tratamento de patologias que acometem o tecido ósseo (9,10). Os BFFs são classificados em compostos nitrogenados e não-nitrogenados. Entretanto, deixou-se de usar os compostos não-nitrogenados em virtude de suas propriedades citotóxicas (11).

Os BFFs nitrogenados apresentam vias de administração tanto oral como intravenosa (IV). O Alendronato e o Risedronato são as formulações orais mais comuns, e destinam-se, principalmente, ao tratamento da osteoporose. São, geralmente, administrados semanalmente. Já as formulações IV, Zoledronato e pamidronato, os mais comuns via IV, são considerados mais potentes e destinam-se, principalmente, à inibição do desenvolvimento de metástases ósseas. Sua administração se dá mensalmente em pacientes oncológicos (12). Ambas as vias de administração se diferenciam quanto suas propriedades, tempo de meia-vida e possíveis sequelas. A via intravenosa está mais associada ao desenvolvimento da Osteonecrose dos maxilares do que a via oral (11).

Apresentam indicação de uso em patologias, como Osteoporose (2,11,13), Metástases ósseas (2,11,14), Mieloma Múltiplo (2,11,15), Doença de Paget (2,11) e Artrite Reumatóide (5). Os mecanismos de ação dos BFFs no metabolismo ósseo são complexos e multifatoriais (12). Agem inibindo a reabsorção óssea (8,16) e diminuindo a capacidade de reparo (12), por meio da diminuição da atividade osteoclástica e da indução da apoptose. Além de diminuir o metabolismo ósseo, ao interferirem na relação osteoblasto-osteoclasto (16). Santos et al. (8) relataram que os BFFs atuam na mais conhecida via da diferenciação e ativação osteoclástica, no sistema RANK/RANKL/OPG. Quando há a presença de BFFs, esse sistema é alterado. Os BFFs inibem o RANKL, diminuindo,

assim, a interação entre osteoblastos e osteoclastos necessária à diferenciação e maturação dos osteoclastos.

Os efeitos adversos mais comuns dos BFFs são intolerância gastrointestinal, úlceras e erosões esofágicas, falência renal (7) e mialgia. No entanto, o efeito adverso de maior interesse para a Odontologia é a Osteonecrose dos maxilares, ocasionada pela propriedade dos BFFs de inibir a função osteoclástica e angiogênica do tecido ósseo.

Bisfosfonatos ainda são o fármaco de primeira escolha para o tratamento de patologias que afetam o metabolismo ósseo, como osteoporose e doença de Paget (7), e metástases ósseas (17). Devido seus efeitos colaterais, buscam-se alternativas para o tratamento de patologias que acometam o osso (17). São opções ao tratamento com BFFs: Terapia de reposição hormonal, paratormônio (PTH), denosumab (antirreabsortivo inibidor do RANKL que também foi associado à osteonecrose dos maxilares pela AAOMS), cálcio e altas dose de vitamina D. Algumas preocupações em torno da segurança farmacológica dessas substâncias precisam ser elucidadas e a decisão sobre a mais indicada deve ser baseada na análise do risco-benefício e da viabilidade para o paciente (17).

## OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DOS BISFOSFONATOS

BRONJ é caracterizada pela AAOMS como uma exposição de osso necrosado na região dos maxilares, por mais de 8 semanas, em indivíduos sem nenhum histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço, que foram ou estavam sendo submetidos à terapia com Bisfosfonatos (18). Estudos indicam que a incidência de BRONJ varia de 0.94% a 18.6% (19). A fisiopatologia ainda não foi totalmente elucidada (6,18), todavia autores sugeriram algumas hipóteses para tentar justificar a predileção da BRONJ pelos maxilares, como a

alteração na remodelação óssea, inibição angiogênica, traumas constantes, supressão da imunidade inata e da adquirida, deficiência de vitamina D, toxicidade dos BFFs aos tecidos moles e inflamação ou infecção (18).

A AAOMS classificou os estágios de BRONJ em: 1) Em risco: sem osso necrótico aparente em pacientes que foram tratados com BFF oral ou IV; 2) Estágio 0: Não há evidência clínica de osso necrótico, mas há achados clínico não específicos e sintomas; 3) Estágio 1: Osso exposto/necrosado em pacientes assintomáticos sem evidência de infecção; 4) Estágio 2: Osso exposto/necrosado associado com infecção evidenciada pela presença de dor e eritema na região com ou sem secreção purulenta; 5) Estágio 3: Osso exposto/necrosado em pacientes com dor, infecção, e uma ou mais de uma das seguintes complicações, como fístula extraoral, comunicação bucosinusal, entre outras (18,20).

Estudos (3,11,12,19) relataram que a prevalência de BRONJ depende de alguns fatores, como apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1** – Fatores relacionados à prevalência de BRONJ

<b>Fator de risco</b>	<b>Condições</b>
<b>Doença-base (3,11)</b>	Pacientes oncológicos possuem mais chances de desenvolver a patologia que os tratados por outras causas
<b>Via de administração (3,11)</b>	Maior susceptibilidade a desenvolverem por via IV que por via oral
<b>Tempo de administração (3,11)</b>	Em pacientes cuja administração excedeu 2 anos a frequência foi maior dos que fizeram uso por menor tempo
<b>Frequência de uso (3,11)</b>	Semanal, mensal, anual, entre outras

<b>Potência dos BFFs (12)</b>	Quanto maior a potência maior o risco de desenvolver BRONJ
<b>Intervenção odontológica invasiva (19)</b>	Extrações e próteses dentárias estão entre os fatores de risco devido ao trauma causado por elas

---

Os fatores predisponentes, ou gatilhos, são variados, como: extração dentária (em cerca de 75% dos casos) (4), doença periodontal, cirurgias dentoalveolares, traumas, terapia com corticoides (15) e uso de próteses dentárias (19). O estabelecimento de focos de infecção e de inflamação é uma das complicações da BRONJ, cujo reparo fica dificultado pelos BFFs (8).

Um estudo australiano (21) avaliou 158 casos de BRONJ. Desses, 72% dos pacientes eram pacientes oncológicos com metastases ósseas; e 73% tiveram a exodontia como gatilho principal. A frequência de BRONJ, em pacientes com metastase óssea, fazendo uso mensal de Bisfosfonato IV, variava de 0.88% a 1.15%. Se fossem realizadas extrações dentárias, esse número passava a variar de 6.67% a 9.1%. O mesmo estudo (21) mostrou uma baixa frequência de BRONJ em pacientes com osteoporose fazendo uso semanal de BFF via oral. A frequência variava de 0.01% a 0.04%. Todavia, se extrações dentárias fossem realizadas, variava de 0.09% a 0.34%. Esse estudo mostra como os fatores de risco influenciam o desenvolvimento de BRONJ, além de representar uma grande preocupação que os cirurgiões-dentistas devem ter no manejo desses pacientes, principalmente quanto às extrações dentárias em usuários de BFF via intravenosa (20).

Marx et al. (4) relataram, por meio de pesquisa, que há uma predileção pela porção posterior da mandíbula, e que a

extração dentária é a principal intervenção odontológica invasiva que leva ao aparecimento das lesões, apesar delas poderem surgir espontaneamente. Também associa o tamanho da exposição óssea ao tempo de duração do uso de BFF.

Portanto, é de suma importância avaliar a remodelação óssea, visto que é essencial para o diagnóstico precoce e manejo da BRONJ (6).

## CTX

O colágeno tipo I é o principal constituinte da matriz orgânica do osso (90%) (22). Quando ocorre o processo de reabsorção óssea, o colágeno é clivado, fazendo com que pequenos fragmentos de suas extremidades, chamados de Telopectídeos, marcadores da atividade osteoclástica, sejam liberados à circulação sanguínea, excretados pela urina. São dois Telopectídeos gerados, o aminoterminal (NTX) e o carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX), ambos podem ser dosificados no sangue ou na urina, por técnicas de imunoenensaio (22,23). Os exames de CTX devem ser feitos, preferencialmente, em jejum, pois os níveis dos marcadores podem ser influenciados pelos alimentos ingeridos (23). É importante ressaltar que os valores normais do CTX variam de acordo com a idade e sexo (22). Os marcadores avaliam de forma dinâmica o metabolismo ósseo, o que os torna úteis na monitorização do tratamento e no auxílio ao diagnóstico de várias doenças, e ajudam na predição da perda de massa óssea em adultos, seja pelo envelhecimento seja por doenças, como a Osteoporose (22).

Marx et al. (4) introduziram o CTX como um biomarcador capaz de prever o risco de BRONJ, como estabeleceram as zonas de risco para BRONJ de acordo com os níveis séricos do CTX (Tabela 2). Observaram que a interrupção do uso do BFF faz com que ocorra uma tendência de retorno aos valores

fisiológicos normais do CTX, além de determinarem a taxa de aumento dos níveis de CTX após a interrupção do uso do BFF, chegando ao valor médio de 26 pg/ml/mês. Dessa forma, é possível fazer com que pacientes passem de alto e moderado risco para mínimo risco por meio de um *drug-holiday* (janela medicamentosa), ou seja, uma interrupção no uso.

**Tabela 2** – Níveis de risco para o desenvolvimento de BRONJ (1)

<b>Risco</b>	<b>Níveis séricos de CTX</b>
<b>Alto</b>	Abaixo de 100 pg/ml
<b>Moderado</b>	Entre 100 pg/ml e 150 pg/ml
<b>Baixo</b>	Acima de 150 pg/ml

Segundo Cremers e Farooki (6), há uma discreta relação entre CTX e o risco de desenvolver BRONJ durante e depois do tratamento com BFF. Associaram um maior risco de desenvolver BRONJ quando os valores do CTX sérico estão mais suprimidos, menores que 150 pg/ml. No entanto, negam o que Marx et al. (4) defendem, e afirmam que não há fortes evidências para pacientes serem classificados como sendo de alto risco apenas pelo fato dos níveis de CTX estarem abaixo de 100 pg/ml. Ao final, sugerem que mais estudos que investiguem os marcadores de remodelação óssea, em pacientes que desenvolveram BRONJ, são necessários.

Kunchur et al. (24) afirmaram que o CTX por si só não prediz o risco de um paciente individualmente, no entanto, serve para identificar aqueles que se encontram com o metabolismo ósseo comprometido (valores séricos de CTX menores que 150 pg/ml a 200 pg/ml). Sugerem a interrupção, se for viável para o paciente, da administração do BFF para que os valores de CTX

umentem, favorecendo o reestabelecimento do metabolismo ósseo.

Uma revisão sistemática (25) verificou que aproximadamente um terço dos pacientes expostos ao BFF oral semanalmente teriam seus níveis de CTX, em jejum, abaixo de 150 pg/ml e que apenas uma pequena minoria (cerca de 2%) desenvolveria BRONJ pós-exodontia. Apesar disso, o estudo sugere que seria prudente informar os prós e contras do CTX aos pacientes eletivos para extrações, que estejam sob efeitos do BFF.

Lazarovici et al. (26) realizaram um estudo no qual 78 pacientes usuários de BFF estavam com indicação para exodontia. Desses, 51 eram tratados com BFF via oral e 27, via IV. Dos 78 pacientes, 4 ingerindo BFF via oral (7.8%) e 14 recebendo BFF via IV (51.8%), desenvolveram BRONJ. O nível de CTX abaixo de 150 pg/ml foi significativamente relacionado ao desenvolvimento de BRONJ. Ao final, concluíram que o desenvolvimento de BRONJ era maior nos pacientes sob administração de BFF via IV que via oral, e que o CTX não prediz, definitivamente, o desenvolvimento de BRONJ, mas pode ter um importante papel na avaliação do risco antes de cirurgias orais.

Um estudo caso-controle (27) investigou as possíveis associações entre biomarcadores ósseos e BRONJ. Na pesquisa, eram 37 pacientes com BRONJ instalada. Desses, 35 faziam uso de BFF para osteoporose e 2 por razões oncológicas. O grupo controle, totalizando 37 pacientes que haviam sido expostos ao BFF por mais de 24 meses e nunca desenvolveram BRONJ, foi equiparado ao grupo teste em relação ao sexo e à idade. Foram avaliados biomarcadores da reabsorção óssea, como CTX, NTX e deoxipiridinolina (DPD), como da formação óssea, como a fosfatase alcalina óssea específica (BAP) e a osteocalcina (OC), além do paratormônio (PTH). A hipótese estabelecida na pesquisa era a de que níveis anormais desses

biomarcadores representaria a supressão excessiva da remodelação, desse modo, poderiam ser usados para aferir o risco de desenvolver BRONJ. Após a análise dos dados, afirmaram que não há evidência suficiente para que os marcadores investigados sejam reconhecidos na predição do risco. Sugerem o marcador fosfatase ácida tartarato-resistente (TRACP5b) como promissor, mas reiteram a necessidade de mais pesquisas para que isso se confirme.

Kim et al. (27) realizaram outro trabalho, randomizado e controlado, feito com 48 ratos. Desses, 36 receberiam BFF (grupo teste) intravenoso e 12 solução salina (grupo controle), semanalmente. Após 6 semanas, intervenções cirúrgicas foram realizadas e as aplicações de BFF se estenderam por mais 8 semanas. Os biomarcadores investigados foram os seguintes: CTX, OC, TRACP5b, RANKL/OPG. Foram realizados exames no início do uso de BFF, na intervenção cirúrgica e 8 semanas após as cirurgias. O estudo negou a eficácia dos marcadores, com exceção do TRACP5b e RANKL/OPG, que se mostraram potenciais preditores para o risco de desenvolver BRONJ. Apesar desses resultados, afirmaram que um estudo em humanos é necessário para saber se esse achado se confirma.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após revisão pertinente da literatura, foi possível constatar que o biomarcador CTX apresenta pouca evidência de ser um marcador seguro e eficaz para a finalidade de prever o risco. No entanto, pode-se destacar a importância do CTX em avaliar como o tratamento com BFF interferiu no metabolismo ósseo e na osteoclastogênese, antes de cirurgias odontológicas invasivas, podendo se sugerir o drug-holiday, a fim de se incrementar a remodelação óssea e buscar um melhor reparo pós-cirúrgico. A literatura revisada indicou futuros biomarcadores promissores para essa finalidade, tais como o TRACP5b e



RANKL/OPG. Por se tratar de um tema controverso, mais pesquisas são necessárias para que se elucide qual o biomarcador seria seguro e eficaz na avaliação do risco de desenvolver BRONJ.



## REFERÊNCIAS

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; Sep;61(9):1115-7.
2. Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, Kwon TG, Lee JK, Kim DY. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab*. 2015 Nov;22(4):151-65. doi: 10.11005/jbm.2015.22.4.151. Epub 2015 Nov 30.
3. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
4. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(12):2397-410.
5. Bagan JV, Jimenez Y, Gomez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol*. 2008;44(11):1088-9. Epub 2008 Apr 8.
6. Cremers S, Farooki A. Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Feb;1218:80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05770.x. Epub 2010 Sep 29.

7. McGreevy C, Williams D. Safety of drugs used in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Drug Saf.*2011 Aug;2(4):159-72. doi: 10.1177/2042098611411012.
8. da Silva Santos PS, Oliveira MA, Felix VB. Bisphosphonate-induced maxillofacial osteonecrosis in osteoporotic individuals. *Rev Bras Ortop.* 2015 Dec 6;46(5):495-9. doi: 10.1016/S2255-4971(15)30402-X.
9. Russel RG. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone.* 2011 Jul;49(1):2-19. doi: 10.1016/j.bone.2011.04.022. Epub 2011 May 1.
10. Enciso R, Keaton J, Saleh N, Ahmadih A, Clark GT, Sedghizadeh PP. Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2016 Mar 31. pii: S0002-8177(16)00099-4. doi: 10.1016/j.adaj.2016.02.011. [Epub ahead of print].
11. Passof M. C-terminal cross-linking telopeptide as a serologic marker for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: review of 2 cases. *J Can Dent Assoc.*2013;79:d51.
12. Cheng A, Daly CG, Logan RM, Stein B, Goss AN. Alveolar bone and the bisphosphonates. *Aust Dent J.*2009 Sep;54 Suppl 1:S51-61. doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01143.x
13. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res.* 2007 Nov;86(11):1013-21.
14. Borumandi F, Aghaloo T, Cascarini L, Gaggi A, Fasanmade K. Anti-resorptive Drugs and their Impact on Maxillofacial Bone among Cancer Patients. *Anticancer Agents Med Chem.* 2015;15(6):736-43.

15. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;356-60, 515.
16. Kumar V, Sinha RK. Evolution and etiopathogenesis of bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaw. *N Am J Med Sci*. 2013 Apr;5(4):260-5. doi: 10.4103/1947-2714.110429.
17. Leizaola-Cardesa IO, Aguilar-Salvatierra A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Sala-Romero MJ, Gómez-Moreno G. Bisphosphonates, vitamin D, parathyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Mar 1;21(2):e236-40.
18. 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 Oct;72(10):1938-56. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031. Epub 2014 May 5.
19. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5356-62. doi: 10.1200/JCO.2009.21.9584. Epub 2009 Oct 5.
20. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J*. 2011 Mar;56(1):2-9. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01283.x. Epub 2010 Dec
21. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. Mar;65(3):415-23.

22. Vargas DM, Audí L, Carrascosa A. Peptídeos derivados do colágeno: novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. *Rev Assoc Med Bras.* 1997 Oct-Dec;43(4):367-70.
23. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):386-93. Epub 2003 Dec 22.
24. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(6):1167-73.
25. Friedlander AH, Chang TI, Hazboun RC, Garrett NR. High C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Levels Are Associated With a Minimal Risk of Osteonecrosis of the Jaws in Patients Taking Oral Bisphosphonates and Having Exodontia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Sep;73(9):1735-40. doi: 10.1016/j.joms.2015.03.015. Epub 2015 Mar 18.
26. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(9):2241-727.
27. Kim JW, Kong KA, Kim SJ, Choi SK, Cha IH, Kim MR. Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone.* 2013 Nov;57(1):201-5. doi: 10.1016/j.bone.2013.08.005. Epub 2013 Aug 14.
28. Kim JW, Cha IH, Kim SJ, Kim MR. Biomarkers for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016 Apr;18(2):281-91. doi: 10.1111/cid.12297. Epub 2015 Feb 26.

## NORMAS DA REVISTA

### Revista Odonto Ciência

#### Normas aos Autores

### INSTRUÇÕES GERAIS

1. O manuscrito deve ser escrito em Inglês (EUA) ou português (Brasil) em uma forma clara, concisa e objetiva. Manuscrito aceitos e escritos em português devem ser traduzidos para o idioma inglês antes da publicação.
2. O texto deve ser escrito em arquivo Word for Windows (doc ou rtf), usando fonte Arial 12, página A4, espaço duplo e margens de 3 cm. A extensão do manuscrito é limitada a 15 páginas, excluindo-se referências, tabelas e figuras.
3. O número de tabelas e figuras não deve exceder um total de seis itens (exemplo: duas tabelas e quatro figuras).
4. As unidades de medida devem seguir o Sistema Internacional de Medidas.
5. Todas as abreviaturas devem ser definidas na primeira citação, sendo escritas por extenso.
6. Na primeira citação de marcas comerciais, o nome do fabricante e sua localização devem ser escritas entre parênteses (cidade, estado, país).

## ESTRUTURA DO MANUSCRITO

### 1. Página título

1.1 Título: escrito em inglês e em português.

1.2 Autor(es): Nome complete, título, principal atividade (professor assistente, professor associado, professor titular, aluno de pós-graduação, pesquisador), afiliação (instituição ou clínica privada, departamento ou curso de pós-graduação, cidade, estado e país) e e-mail.

O número de autores deve ser limitado a seis, exceto em casos de estudos multicêntricos ou similares.

1.3 Autor correspondente: nome, endereço complete postal e eletrônico (e-mail) e telefone.

1.4 Em caso de qualquer relacionamento entre os autores e entidades pública ou privada que possa resultar em conflito de interesses, esta possibilidade deve ser declarada.

Observação: A página título será removida do arquivo submetido antes da conversão em formato PDF para ser enviado à revisão por pares.

### 2. Resumo estruturado e palavras-chave (em inglês e em português)

2.1 Resumo: máximo de 200 palavras, escrito em inglês e em português.



O resumo deve ser estruturado com as seguintes divisões:

- Artigo Original: Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão.
- Relato de Caso: Objetivo, Descrição do(s) Caso(s) e Conclusão.
- Revisão de Literatura: o formato estruturado do artigo original pode ser seguido, mas não é mandatório.

2.2 Palavras-chave (em inglês: Key words): máximo de seis palavras-chave, preferentemente da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME ou do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine.

### 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 sequência 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.

## IMPORTANTE:

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 e está registrado no SISNEP, de acordo com os requisitos nacionais e 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 complementar na submissão on-line (obrigatório). De forma similar, estudos com outros animais devem ser aprovados pelo comitê institucional competente e o documento de aprovação do protocolo de pesquisa deve ser enviado como documento complementar.

- 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.

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). 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...".

5.2 Citar, no máximo, 25 referências para artigos de pesquisa, 10 para relato de caso e 50 para revisão de literatura.

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

5.4 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.

5.5 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(7):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 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.

10. 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 duplo na parte superior da tabela. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: \*, †, ‡, §, ||, \*\*, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, nem usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo ◆.

11. 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.

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

11.2 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.

11.3 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.

11.4 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.

11.5 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.

## AUTORIA E CO-AUTORIA

A Revista Odonto Ciencia (Journal of Dental Science) adota os ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research: Authorship and Contributorship:

"O crédito de autoria deve ser baseado em 1) contribuições substanciais de concepção e desenho, aquisição de dados ou análise e interpretação de dados; 2) redação inicial de

manuscrito ou sua revisão crítica de conteúdo intelectual importante; e 3) aprovação final da versão a ser publicada. Os autores devem preencher as condições 1, 2 e 3.

Quando um grupo grande, multicêntrico realizou o trabalho, o grupo deve identificar os indivíduos que aceitaram a responsabilidade direta do manuscrito (3). Estes indivíduos devem preencher todos os critérios de autoria/co-autoria definidos acima, e os editores solicitará que preencham formulário específicos de declaração de conflito de interesses. Quando o manuscrito submetido tem autoria de um grupo, o autor correspondente deve claramente indicar a citação preferida e identificar todos os indivíduos que são autores, bem como o nome do grupo. Por favor, liste outros membros do grupo na seção de Agradecimentos.

A obtenção de financiamento, coleta de dados ou supervisão geral do grupo de Pesquisa não constituem estado de autoria.

Todas as pessoas designadas como autores devem estar qualificadas como autores e devem ser listadas.

Cada autor deve ter participação suficiente no trabalho para ter responsabilidade pública de partes apropriadas do conteúdo."

## TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS

A submissão de originais à Revista Odonto Ciência (Journal of Dental Science) implica na transferência de direitos autorais da publicação impressa e digital. Os direitos autorais dos artigos publicados neste periódico são dos autores, com os direitos de primeira publicação concedidos à Revista Odonto Ciência

(Journal of Dental Science). Todo conteúdo da Revista, exceto quando indicado, está licenciado sob uma licença Creative Commons Attribution-Noncommercial-No Derivative Works 3.0 Unported License. Como a Revista adota uma política de acesso aberto, os artigos são gratuitos para uso, com adequada citação, em materiais e ambientes acadêmicos e não-comerciais.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Quando há alguma relação entre autores e alguma entidade pública ou privada que possa ocasionar qualquer conflito de interesses, esta possibilidade deve ser informada na página título do manuscrito e na carta de submissão. Se não houver quaisquer conflitos de interesses, o autor deve afirmar isso por escrito (por exemplo: "Eu declaro que eu não tenho nenhum interesse que representa conflito de interesses em conexão com o trabalho submetido").

Todos os autores devem fornecer uma Declaração de conflito de Interesses e completar um formulário padrão, o qual está disponível no site do ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest.

Este formulário deve ser inserido com o manuscrito na submissão como um arquivo suplementar (um para cada autor).

## REGISTRO DE ENSAIO CLÍNICO

A Revista Odonto Ciência (Journal of Dental Science) apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização



Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e a divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Portanto, artigos sobre ensaios clínicos devem receber um número de identificação de um dos registros de Ensaios clínicos validados pelos critérios estabelecidos pelo ICMJE e a OMS:

ClinicalTrials.gov

WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

O número de identificação deve ser citado ao final do resumo.

## DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

"Os pacientes têm direito à privacidade que não deve ser violada sem o consentimento livre e esclarecido do paciente. Informações de identificação, incluindo nomes, iniciais ou número de registros médicos e hospitalares não devem ser publicações em descrições no texto, fotografias ou marcas, a menos que a informação seja essencial para objetivos científicos e o paciente (ou pais ou responsáveis legais) dê consentimento por escrito para publicação. O consentimento livre e esclarecido para este caso requer que o manuscrito a ser publicado seja mostrado ao paciente identificável. Os autores devem informar ao paciente sempre que qualquer material potencialmente identificável possa ser disponibilizado na Internet, bem como na forma impressa após publicação.

Detalhes de identificação não essenciais devem ser omitidos. O consentimento livre e esclarecido deve ser obtido se houve alguma dúvida que o anonimato possa ser mantido. Por exemplo, mascarar a região dos olhos em fotografias é uma forma de proteção de anonimato inadequada. Se características de identificação forem alteradas para proteger o anonimato, tais como em pedigrees genéticos, os autores devem fornecer provas, e os editores devem observá-las, que tais alterações não distorcem o significado científico.

Quando o consentimento livre e esclarecido foi obtido, ele deve ser indicado no artigo publicado."

Fonte: International Committee of Medical Journal Editors ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") - 2009

## ENVIO DE MANUSCRITOS

Todos os manuscritos devem ser submetidos através do sistema online de submissão no site:

<http://revistaseletronicas.pucrs.br/fo/ojs/index.php/fo>

Em caso de extrema dificuldade para submissão online, os manuscritos podem ser encaminhados como anexos de email para a equipe editorial:

[odontociencia@pucrs.br](mailto:odontociencia@pucrs.br)

**SUBMISSÕES QUE NÃO PREENCHEREM OS REQUISITOS  
SERÃO DEVOLVIDAS PELA EQUIPE EDITORIAL**

## Checklist para Submissão de Manuscrito

No processo de submissão os autores devem verificar se o seu trabalho está de acordo com os seguintes itens abaixo. O manuscrito não será avaliado caso os autores não tenham seguido às diretrizes da submissão.

Carta de submissão: deve ser assinada por todos os autores, que se responsabilizam pelo conteúdo original do trabalho. Deve conter uma declaração de transferência de direitos autorais em caso de aceite do trabalho para publicação, bem como existência ou não de conflito de interesses.

Manuscrito formatado de acordo com as Instruções aos Autores, disponíveis na seção "Sobre" da Revista. As submissões em desacordo com as normas serão devolvidas.

Os arquivos de texto do manuscrito foram escritos no programa Microsoft Word.

Documento principal (manuscrito): O texto está digitado em espaço duplo, em fonte Arial 12, com tabelas, lista de legendas de figuras e figuras inclusas ao final do manuscrito.

Todos os endereços URL no texto estão ativos (e.g., <http://pkp.ubc.ca>).

O registro do projeto de pesquisa de estudo em humanos no SISNEP ou documento equivalente, quando apropriado, é enviado como arquivo suplementar.

Os arquivos individuais das figuras são formato TIF ou JPEG em alta resolução (mínimo de 300 dpi) e são enviados individualmente como arquivos suplementares.

Todos os autores devem fornecer uma declaração de conflito de interesses (ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest) disponível no site [http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf). Este formulário deve ser inserido no sistema online como arquivo suplementar (um para cada autor).