

Roberta Camila da Silva Rodrigues

Ozonioterapia em Paciente com Osteonecrose Mandibular:
Relato de Caso

Brasília2016

Roberta Camila da Silva Rodrigues

Ozonioterapia em Paciente com Osteonecrose Mandibular:
Relato de Caso

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

Co-orientador: Prof. Dr. Laudimar Alves de Oliveira

Brasília
2016

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Vanderlene e Roberto Wagner por terem sempre me apoiado e me incentivado a tentar meu melhor durante toda a minha vida. Obrigada pela educação que vocês me deram, espero poder repassá-la algum dia. Vocês são os melhores pais do mundo. Amo vocês.

À minha irmã caçula Carina, que às vezes parece ser mais velha do que eu em questão de maturidade. Obrigada por sempre me segurar quando eu achei que eu estava desmoronando. Se não fosse por você eu seria um ser bem solitário.

Às minhas avós Maria e Rosa Maria, que estão bastante ansiosas para me ver formar e cuidar de suas próteses. Obrigada me deixar treinar aferição de pressão em vocês. Além das comidas maravilhosas. Tenho saudades, a distância é uma coisa chata.

Aos meus amigos, Alexandre Fernandes, Nathália Fonseca, Luana Monteiro e Maíra Prado, que permaneceram comigo desde o ensino médio. Dizem que os amigos são a família que a gente escolhe. Sou extremamente feliz com a minha escolha, Obrigada por ficarem por perto.

À minha segunda família que reside em Londres: Sabrina, Vera Eugene e Otis (os Coogans), que me apoiaram não só no Ciência sem Fronteiras, mas na minha infância. Eu aprendi muito com vocês e guardo com muito carinho todas as lembranças. Ainda virão muitas. Meus natais nunca são os mesmos sem vocês.

Às Larissa Melo, que muito me ajudou quando eu mais tive dificuldades nesse curso, acolhendo-me no meu momento mais perdido. À Carol Caribé por ter me inspirado a ser uma pessoa mais confiante e alegre apesar de circunstâncias adversas. Vocês são maravilhosas.

À Larissa Ferreira, que foi uma peça fundamental para mim não só nesse curso, mas como na vida pessoal. Você se tornou minha irmã postiça que também me enche de sabedorias apesar de ser 4 anos mais nova do que eu. Obrigada por tudo e eu sei que você estará sempre presente de um jeito ou de outro na minha vida.

À Iara Santiago, Raphael Soeiro e Gabriel Maia por provar que a distância não é nada para um grupo de pessoas que se dão tão bem. Sinto falta de vocês todos os dias. Obrigada por me fazer genuinamente feliz todas as vezes que eu encontro vocês.

À Renata Teixeira por estar sempre presente também, apesar da distância. Obrigada por sempre me dar os melhores conselhos e me ensinar a ser um pouco mais vaidosa.

À Branca, por não me deixar morrer de fome desde 2007, assim contribuindo para o meu desenvolvimento acadêmico. Você é muito querida para mim.

Ao professor Sérgio Bruzadelli por me presentear com este caso maravilhoso e me dar a oportunidade de pôr a mão na massa. Obrigada pelos ensinamentos, empolgação e otimismo. Fico feliz por ter tido a honra de ser sua aluna e orientanda.

EPÍGRAFE

“Ninguém pode fazer você se sentir inferior sem o seu consentimento.”

Eleanor Roosevelt

RESUMO

RODRIGUES, Roberta Camila da Silva. Ozonioterapia em Paciente com Osteonecrose Mandibular: Relato de Caso. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

O gás ozônio, dependendo da concentração, age como antimicrobiano e estimulante do reparo tecidual. Na odontologia, a ozonioterapia tem sido utilizada em diversas áreas. A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos, denominada MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) é encontrada em pacientes que usaram modificador de metabolismo ósseo, como anti-reabsortivos indicados para osteoporose e metastases ósseas de tumores malignos. MRONJ se manifesta como exposição óssea envolvendo estruturas maxilofaciais. Raramente a gengiva permanece íntegra sem exposição óssea. A ozonioterapia tem indicação no tratamento destas lesões, promovendo o reparo do tecido ósseo e evitando uso de antibióticos e procedimentos invasivos. A ozonioterapia proporciona um tratamento atraumático, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. No seguinte relato de caso, foram realizadas aplicações semanais de ozônio e água ozonizada por via intracanal e perilesional durante aproximadamente um ano em paciente com osteonecrose causada por denosumab (Prolia®), obtendo-se resultados positivos.

ABSTRACT

RODRIGUES, Roberta Camila da Silva. Ozone Therapy in Patient with Osteonecrosis of the Jaw: A Clinical Case Report. 2016. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Ozone gas, depending on its concentration, acts as an antimicrobial and tissue repair stimulator. In dentistry, ozone therapy has been used in several areas. The osteonecrosis of the jaw-related drugs called MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) is found in patients who have used bone metabolism modifier, such as antiresorptives indicated for osteoporosis and bone metastasis of malignant tumors. MRONJ manifests as bone exposure involving maxillofacial structures. Rarely the gum remains intact without bone exposure. Ozone therapy is indicated to treat these injuries, promoting the repair of bone tissue and avoiding the use of invasive procedures and antibiotics. Ozone therapy provides an atraumatic treatment, improving the quality of life of patients. In the following case report, weekly applications of ozone and ozonated water were performed by intracanal and perilesional route for approximately one year in patient with osteonecrosis caused by denosumab (Prolia®), yielding positive results.

SUMÁRIO

Artigo Científico	19
Folha de Título	21
Resumo	23
Abstract	25
Introdução	27
Relato de caso	26
Discussão.....	34
Conclusão.....	40
Referências	41
Anexos.....	46
Normas da Revista.....	46

ARTIGO CIENTÍFICO

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

RODRIGUES, Roberta Camila da Silva. Ozonioterapia em Paciente com Osteonecrose Mandibular: Relato de Caso. Apresentado sob as normas de publicação do Special Care Dentistry.

FOLHA DE TÍTULO

Ozonioterapia em Paciente com Osteonecrose Mandibular:
Relato de Caso

Ozone Therapy in Patient with Osteonecrosis of the Jaw: A
Clinical Case Report.

Roberta Camila da Silva Rodrigues¹

Sérgio Bruzadelli Macedo²

Laudimar Alves de Oliveira³

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Professor Adjunto de Cirurgia da Universidade de Brasília (UnB).

³ Professor Adjunto de Endodontia 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) 31071849

RESUMO

Ozonioterapia em Paciente com Osteonecrose Mandibular: Relato de Caso

Resumo

O gás ozônio, dependendo da concentração, age como antimicrobiano e estimulante do reparo tecidual. Na odontologia, a ozonioterapia tem sido utilizada em diversas áreas. A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos, denominada MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) é encontrada em pacientes que usaram modificador de metabolismo ósseo, como anti-reabsortivos indicados para osteoporose e metástases ósseas de tumores malignos. MRONJ se manifesta como exposição óssea envolvendo estruturas maxilofaciais. Raramente a gengiva permanece íntegra, sem exposição óssea. A ozonioterapia atua no tratamento destas lesões, promovendo o reparo do tecido ósseo e evitando uso de antibióticos e procedimentos invasivos. A ozonioterapia proporciona um tratamento atraumático, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. No seguinte relato de caso, foram realizadas aplicações semanais de ozônio e água ozonizada por via intracanal e perilesional durante aproximadamente um ano em paciente com osteonecrose causada por denosumab (Prolia®), obtendo-se resultados positivos.

Palavras-chave

osteonecrose dos maxilares relacionado a medicamentos;
ozonioterapia; anti-reabsortivos

ABSTRACT

Ozone Therapy in Patient with Osteonecrosis of the Jaw: A Clinical Case Report.

Abstract

Ozone gas, depending on its concentration, acts as an antimicrobial and tissue repair stimulator. In dentistry, ozone therapy has been used in several areas. The osteonecrosis of the jaw-related drugs called MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) is found in patients who have used bone metabolism modifier, such as antiresorptives indicated for osteoporosis and bone metastasis of malignant tumors. MRONJ manifests as bone exposure involving maxillofacial structures. Rarely the gum remains intact without bone exposure. Ozone therapy is indicated to treat these injuries, promoting the repair of bone tissue and avoiding the use of invasive procedures and antibiotics. Ozone therapy provides an atraumatic treatment, improving the quality of life of patients. In the following case report, weekly applications of ozone and ozonated water were performed by intracanal and perilesional route for approximately one year in patient with osteonecrosis caused by denosumab (Prolia®), yielding positive results.

Keywords

medication-related osteonecrosis of the jaw; ozonotherapy; antiresorptive

INTRODUÇÃO

O ozônio é um alótropo natural de oxigênio encontrado na camada superior da atmosfera, fornecendo proteção contra raios UV. É um gás instável, um agente antimicrobiano e tem capacidade de modificar o metabolismo tumoral, realizar modulação metabólica e imunológica, entre outras funções relatadas em diversas áreas. (Elvis et al, 2011)

Em 1839, o químico alemão Christian Friedrich Schönbein, notou um odor distinto ao realizar experimentos com eletrólise da água. Ele percebeu que havia descoberto uma nova molécula e denominou-a “ozone” originado do grego “ozein”, que significa “cheiro”. (Seidler et al., 2008) A primeira aplicação médica do ozônio foi em 1870 na purificação de sangue em tubos de ensaio e posteriormente para tratar feridas durante a Primeira Guerra Mundial. O dentista alemão E A Fisch, em meados de 1930, já utilizava a substância em seu consultório regularmente. (Nogales et al., 2008).

Na natureza, por meio de energia ultravioleta ou relâmpagos, o ozônio é produzido pela foto dissociação de O_2 em átomos livres de oxigênio que recombinaem entre si em grupos de três. O aparelho usado para produzir o ozônio clinicamente simula as condições que criam relâmpagos por meio de descargas elétricas.

A molécula de ozônio consiste em três átomos de oxigênio (O_3), é instável e altamente dependente de condições de temperatura e pressão. O ozônio possui uma meia vida curta e não pode ser armazenado, portanto deve ser aplicado imediatamente após sua produção (Burns et al., 1997). O ozônio pode ser veiculado em água e óleo vegetal insaturado, além de poder ser utilizado na própria forma de gás. Sua aplicação pode ser realizada individualmente ou em conjunto no tratamento de doenças da cavidade bucal (Saini et al., 2011). O ozônio pode

ser obtido por meio do Sistema Ultra Violeta, gerando uma forma menos concentrada de ozônio; Sistema Cold Plasma e o Sistema Descarga Elétrica Corona, mais utilizados nas áreas de medicina e odontologia e que geram concentrações mais altas do gás. (Reddy et al., 2013)

Em baixas concentrações, o ozônio impede a resistência de microrganismos e ativa o sistema imunológico, modulando o processo de inflamação, cicatrização e reparo tecidual. Uma alta concentração do gás elimina bactérias, fungos, vírus e parasitas rapidamente (Jyoti et al., 2013). Na odontologia, o gás é aplicado na eliminação de bactérias patogênicas, desinfecção de bolsas periodontais, prevenção de cárie, tratamento endodôntico, dessensibilização dentária, recessão gengival, controle da dor, aceleração de reparo e regeneração tecidual, controle de halitose e distúrbios temporomandibulares. (Domb et al., 2015)

A Osteonecrose Mandibular Relacionada a Medicamentos ou denominado pela literatura mundial MRONJ (Medication-related Osteonecrosis of the Jaw) é uma complicação cada vez mais evidente associada à terapia com anti-reabsortivos para o tratamento de lesões envolvendo o metabolismo ósseo (Ruggiero et al., 2004). Os anti-reabsortivos são drogas que afetam a renovação óssea e têm sido utilizados no tratamento de diversas condições relacionadas ao tecido ósseo, com destaque para a osteoporose. Bisfosfonatos menos potentes, são administrados por via oral e os mais potentes por via intravenosa para controlar a metástase óssea de câncer de mama e próstata. (Bonacina et al., 2011; Pereira et al., 2009)

A ozonioterapia permite que as propriedades bactericidas e regenerativas do ozônio ajam na reintegração óssea dos maxilares. O tratamento atraumático proporcionado pela ozonioterapia permite uma melhor qualidade de vida aos pacientes que fazem uso de anti-reabsortivos. Lesões de MRONJ também tem sido alvo do tratamento por ozonioterapia, que por sua vez promove o reparo do tecido ósseo e gengival,

evitando uso de antibióticos e procedimentos invasivos como múltiplas cirurgias (Agrillo et al., 2012; Ripamonti et al., 2009).

RELATO DE CASO

Paciente M.C.R.A, 56 anos, do gênero feminino compareceu à clínica odontológica do HUB em setembro de 2015 encaminhada de outra instituição de saúde a fim de tratar osteonecrose mandibular (lado direito), com ozonioterapia. A gengiva apresentava-se íntegra, sem exposição óssea e ausência de sensibilidade na região do nervo mentoniano direito (parestesia). Durante a anamnese a paciente relatou que fazia uso de uma dose de 60mg do anti-reabsortivo injetável denosumab (Prolia®) semestralmente para o tratamento de osteoporose pós-menopausa desde o ano de 2013.

As extrações dos molares inferiores direitos foi realizada em agosto de 2014. A paciente estava sob tratamento endodôntico do 45. O tratamento se encontrava incompleto e esse dente estava protegido com material provisório. Não havia exposição óssea e a gengiva se encontrava inteiramente íntegra. Havia a presença de fístula extraoral na região submentoniana originado da área de necrose óssea na região dos dentes 44, 45.

A tomografia computadorizada mostrou perda severa de densidade óssea na região do lado direito da mandíbula indicando extensa osteonecrose (Figura 1), entretanto clinicamente o tecido gengival sobrejacente estava intacto (Figura 2). Por esta razão, aproveitou-se o tratamento endodôntico prévio do dente 45 inserido na região necrótica para aplicar água ozonizada e ozônio via intracanal com sobreinstrumentação de 3mm além do comprimento de trabalho, que é de 19 mm para atingir o osso de forma mais direta (Figura 3). A lima mestra usada na ultrapassagem foi a K-file #40.



Figura 1. Tomografia computadorizada inicial mostrando perda severa de densidade óssea na região inferior aos dentes 44, 45 e 46.



Figura 2. Imagem panorâmica inicial mostrando a fistula extraoral originada da lesão periapical do dente 45.



Figura 3. Radiografia da sobreinstrumentação de 3mm além comprimento de trabalho

O ozônio, assim como a água ozonizada foram obtidos por gerador de Sistema Corona de descarga elétrica no Hospital Universitário de Brasília (Figura 4). Nas duas primeiras sessões foi utilizada uma concentração de 40 $\mu\text{g/mL}$ de ozônio na forma de gás para o debridamento químico da necrose associado a água ozonizada na concentração de 8 $\mu\text{g/mL}$. Nas sessões seguintes a concentração do gás foi diminuída para 10 $\mu\text{g/mL}$ com o objetivo de estimulação tecidual, intra-lesional. Seguindo o Protocolo proposto por Mollica, durante o II Curso teórico-Prático de Ozonioterapia da Associação Brasileira de Ozonioterapia ABOZ, foram aplicados no fundo de vestibulo 1cc de ozônio, na forma de gás, para estimulação da resposta tecidual perilesional. Periodontalmente, foram realizadas aplicações de ozônio e água ozonizada.

Ainda em setembro de 2015, após 3 aplicações de ozônio e água ozonizada a paciente relatou sensação de “gelado” ao ser aplicada a água ozonizada via intracanal, indicando volta de sensibilidade. Em outubro de 2015, após 5 sessões, houve

sangramento na sobreinstrumentação do dente 45, evidenciando uma revascularização óssea nessa região. Nas sessões seguintes, a paciente relatou aumento da sensibilidade e houve sangramento regular nas sessões envolvendo a sobreinstrumentação.



Figura 3. A figura mostra a aplicação de ozônio via perilesional e a integridade do tecido gengival no início do tratamento.

Até o fechamento deste trabalho, foram realizadas no total 21 aplicações perilesionais e 12 aplicações intracanais. A paciente começou a usar prótese na região de osteonecrose em abril de 2016 que aparentemente não influenciou no tratamento e para isso teve os dentes 44 e 45 desgastados a nível de gengiva, uma vez que apresentavam mobilidade e optou-se pela não extração por ser o principal motivo de exposição óssea. Nova tomografia e radiografia panorâmica foram realizadas em setembro de 2016 (Figura 4). Ambas revelaram que a lesão regrediu significativamente e a densidade óssea foi recuperada. Observou-se a eliminação da inflamação, ausência de drenagem em comparação com o início do tratamento e a total cicatrização da fístula extraoral (Figura 5).

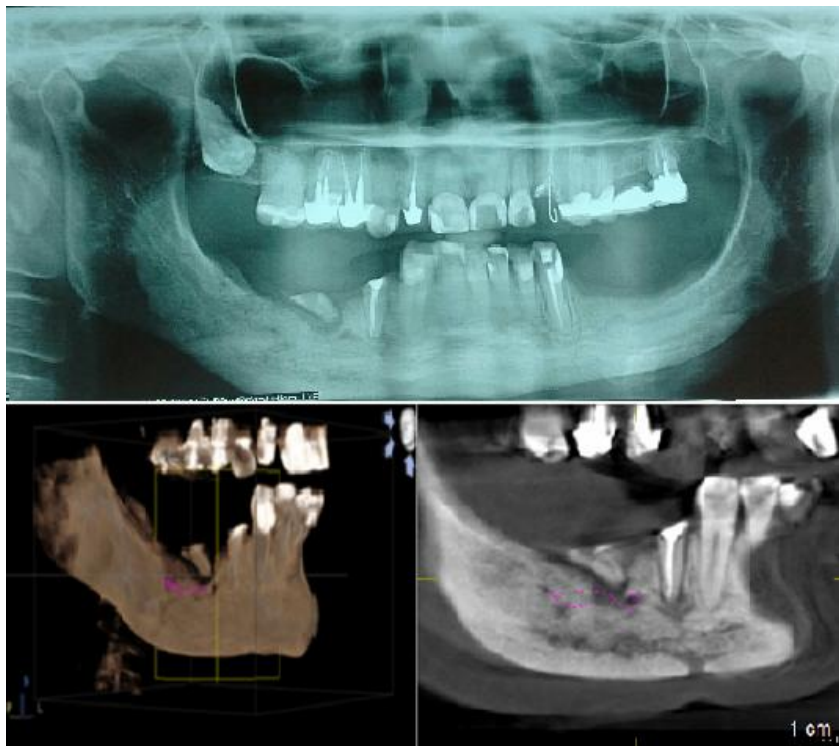


Figura 4. A figura mostra a radiografia panorâmica e a tomografia tiradas em setembro de 2016 evidenciando a recuperação de densidade óssea na região direita de mandíbula.



Figura 5. A figura mostra a diferença entre os aspectos da fístula no início do tratamento e duas semanas antes do fechamento deste trabalho. Ainda há presença de fístula, entretanto a inflamação e drenagem diminuíram.

DISCUSSÃO

A osteonecrose mandibular relacionada a medicamentos ou denominada MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) se apresenta clinicamente como osso necrosado exposto dos maxilares por pelo menos oito semanas, com ou sem presença de dor, infecção ou trauma e sem exposição prévia a radiação. (Aghaloo et al., 2014)

A maioria dos casos reportados de lesões de MRONJ é causada pelo uso prolongado de bisfosfonato, que reduz a produção dos osteoclastos e induz a apoptose dos mesmos (Marx et al., 2005; Migliorati et al., 2006). Essa lesão foi primeiramente relatada por Marx e é denominada Bisfosfonate-related Osteonecrosis of the Jaw ou BRONJ (Marx et al., 2003). Entretanto, estudos recentes revelam que os anti-reabsortivos, como o denosumab, também podem se apresentar como fator de

risco para o desenvolvimento de MRONJ (Matthias et al., 2012). As manifestações clínicas de osteonecrose mandibular relacionada a denosumab e o risco dessa condição se assemelha àqueles relatados no uso do bisfosfonatos, especialmente o ácido zoledrônico (Stopeck et al., 2010). Este trabalho relata a ozonioterapia de MRONJ, sem exposição óssea, em paciente tratada para osteoporose pós-menopausa com denosumab.

Os osteoclastos e osteoblastos são as células responsáveis pela reabsorção e aposição óssea, resultando no processo de remodelação do osso. Os osteoclastos funcionam sob a influência de vários fatores de crescimento e citocinas, em especial o ativador do receptor do fator nuclear do ligante κ -B ou denominado RANKL (ligante RANKL). A atividade, a diferenciação e a meia vida dos osteoclastos dependem primariamente da exposição a RANKL. A atividade dos osteoblastos, por sua vez, é estimulada por mediadores provindos dessa atividade osteoclástica. (Pazianas et al., 2011)

A osteoporose é uma doença sistêmica do esqueleto bastante comum em mulheres de idade avançada. É caracterizada pela redução da densidade mineral dos ossos e conseqüentemente apresentando estrutura óssea enfraquecida. Essa doença reduz a resistência dos ossos a traumas leves, aumentando sua fragilidade e conseqüentemente o risco de fraturas é maior. Quase todos os medicamentos para osteoporose atingem especificamente as vias de reabsorção óssea e, portanto, são classificados como anti-reabsortivos ou anticatabólicos (Hanley et al., 2012). Os bisfosfonatos também são amplamente utilizados para o tratamento de osteoporose. (Feng et al., 2013)

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano que diminui a produção de osteoclastos, por meio da inibição de RANKL. O medicamento se liga fortemente a essa citocina impedindo sua ação e conseqüentemente inibindo o

recrutamento, maturação e atividade dos osteoclastos (McClung et al., 2006; Uyanne et al., 2014). Dessa forma, a reabsorção óssea diminui significativamente tornando o denosumab o medicamento mais indicado no tratamento de osteoporose e na prevenção de fraturas ósseas. (Hanley et al., 2012; Matsushita et al., 2016)

Tanto o denosumab quanto os bisfosfonatos são medicamentos que afetam especificamente os osteoclastos, indiretamente agindo nos osteoblastos. O denosumab não apresenta ligação ao osso, sendo amplamente distribuído pelo esqueleto (Kostenuik et al., 2009). Já os bisfosfonatos se diferenciam pela sua forte afinidade à matriz óssea e se ligam efetivamente ao osso. (Baron et al., 2011; Ristow et al., 2014). É importante para o profissional da saúde bucal entender o mecanismo de ação de ambos os medicamentos, assim como suas semelhanças e diferenças. (Malan et al., 2012)

O diagnóstico de MRONJ deve ser considerado se o paciente apresentar todos os seguintes critérios: atual ou prévio tratamento com medicamentos anti-reabsortivos ou anti-angiogênicos; exposição óssea ou possibilidade de sondagem ao osso através de fístula extraoral presente há mais de 8 semanas e nenhuma exposição prévia da mandíbula a radiação. Inflamação óssea e infecção geralmente estão presentes em paciente com MRONJ, porém essas são características secundárias (Ruggiero et al., 2015).

Existem quatro estágios que classificam as lesões de MRONJ. O estágio 0 não mostra indícios clínicos de exposição óssea, mas há alguns sintomas não-específicos. As evidências clínicas do estágio 1 mostram a exposição óssea, mas sem infecção em tecido mole . O estágio 2 há presença de exposição óssea com infecção de tecido mole e sintomas como dor, eritema e purulência. No terceiro estágio, a exposição óssea é mais extensa, com infecção severa que alcança além da região alveolar causando fístula extra-oral e fratura patológica. Esse

sistema de divisão ajuda a direcionar um tratamento adequado para cada estágio, além de formar uma base para o diagnóstico (Patel et al., 2012).

Estudos recentes tem reportado casos de uma variante de MRONJ que inclui dor severa, aumento de volume ósseo e edema gengival com ausência clínica de exposição óssea. As razões por trás do desenvolvimento e patofisiologia dessa variante ainda não foram esclarecidas. Essa condição normalmente é classificada erroneamente como estágio 0 e pode levar ao diagnóstico tardio ou subdiagnóstico, prolongamento da doença e tratamento refratário. O subdiagnóstico em razão da ausência clínica de exposição óssea é um potencial fator contribuinte para o uso prolongado de antibióticos e recorrência de infecções (Fusco et al., 2011).

Uma das teorias para explicar a exposição óssea é a de que a mandíbula apresenta maior suprimento sanguíneo e taxa de remodelação que outros ossos e, por estas razões, medicamentos são altamente concentrados nos maxilares. Em conjunto com procedimento dentários invasivos e a fina camada de mucosa sobrejacente, a exposição óssea é resultado direto dessa alta concentração. O tempo de vida das células ósseas é em média de 150 dias. Ao serem eliminadas, a matriz mineral normalmente é reabsorvida por osteoclastos, que liberam citocinas e fatores de crescimento, recrutando novos osteoblastos. Com a debilitação das funções osteoclásticas causada pelos anti-reabsortivos, o osso se torna acelular e necrótico, causando a involução dos capilares e avascularização óssea. Procedimentos traumáticos, como cirurgias, na região de mandíbula causam a exposição desse osso necrótico. (Marx et al., 2005)

Especulou-se neste trabalho que não houve a exposição óssea em razão da baixa toxicidade do denosumab em comparação aos bisfosfonatos (Malan et al., 2012; Fornier et al., 2010). Na cavidade bucal, células epiteliais são expostas ao

bisfosfonatos não só sistemicamente como também por meio da liberação lenta desse medicamento a partir do osso adjacente. Essa exposição pode impedir a função das células, promovendo a ruptura do epitélio (Grey et al., 2006).

Vários tratamentos tem sido propostos para tratar MRONJ, entretanto não existe um único protocolo aceito universalmente. Antibioticoterapia, oxigenoterapia hiperbárica, cirurgia ressectiva e ozonioterapia são tratamentos relatados na literatura. A maioria dos casos de MRONJ são tratados com terapias conservadoras como é o caso da ozonioterapia. (Khan et al., 2015; Fliefel et al., 2015)

O ozônio tem alto potencial de oxidação e pode ser usado como um eficiente agente antimicrobiano, além de estimular a circulação sanguínea e o sistema imunológico (Bocci et al., 2006). O ozônio pode atuar na desintoxicação, auxiliar no combate à situações de hipóxia e ativar o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios (Seidler et al., 2008). O efeito antimicrobiano do ozônio ocorre por meio do dano da membrana plasmática e da oxidação de proteínas, causando a perda funcional de organelas dos microrganismos. Esse mecanismo é não-específico e seletivo às células microbianas, portanto não causa dano à célula humana devido à sua própria intensa atividade anti-oxidante (Zhang et al., 2011). Na resposta imunológica, o ozônio estimula a proliferação de células imunocompetentes e produção de imunoglobulinas, além de ativar a função de macrófagos e aumentar a suscetibilidade de microrganismos à fagocitose. O ozônio também estimula a produção de interleucinas, leucotrienos e prostaglandinas, agentes inflamatórios que também promovem a cicatrização e reparo de tecidos. (Viebahn-Hänsler et al., 2003; Bocci et al., 1993)

No aumento do potencial de cicatrização e reparo, o ozônio tem como função aumentar o número de ribossomos e mitocôndrias, assim ativando os mecanismos de síntese proteica.

Além disso, o ozônio atua no aumento da eficiência de transporte de oxigênio no sangue o que resulta na ativação de processos aeróbicos e melhor uso de recursos energéticos, acelerando o processo de reparo tecidual. Dessa forma, o gás influencia positivamente na revitalização de funções orgânicas. (Kim et al., 2009; Erdemci et al. 2014; Buyuk et al. , 2015)

Na odontologia, a ozonioterapia participa no tratamento e prevenção de cáries e no manejo de infecções periodontais, evitando a ocorrência da bacteriemia e problemas sistêmicos mais graves (Lynch et al., 2004). Na endodontia, o uso do ozônio tem mostrado um dos melhores resultados na eliminação do *Enterococcus faecalis* entre outros organismos responsáveis pela infecção intracanal (Silveira et al., 2007). Adicionalmente, a ozonioterapia via intracanal é eficaz no combate á bactérias patogênicas que permanecem, mesmo após anos, no tecido ósseo subjacente ao dente que sofreu tratamento endodôntico além de promover sua cicatrização. O ozônio também é utilizado no tratamento de sinusite e distúrbios temporomandibulares. (Domb et al., 2015)

A ozonioterapia tem sido utilizada como uma das formas de prevenção e tratamento para lesões de MRONJ. A terapia tem como objetivo restaurar a fisiologia normal do osso e prevenir superinfecções por meio da preservação do sistema antioxidante, estímulo do sistema circulatório, aumento de células vermelhas e concentração de hemoglobina e estímulo do metabolismo de cálcio, ferro e fósforo. O ozônio também atua como analgésico moderado e quando administrados em doses terapêuticas, não traz prejuízo aos tecidos. (Agrillo et al., 2007; Ripamonti et al., 2011 e 2012).

Após as várias aplicações descritas, a paciente relatou ausência de dor e volta da sensibilidade (ausência de parestesia). Além disso ocorreu a formação óssea evidenciando a eficiência das propriedades do ozônio. Os objetivos dessa terapia foram alcançados com sucesso e pretende-se utilizar as

estratégias de aplicação intracanal e perilesional de ozônio em outros casos semelhantes. A qualidade de vida paciente melhorou significativamente e não houve necessidade de tratamentos invasivos e uso extenso de antibióticos.

CONCLUSÃO

Diversos estudos mostram que a ozonioterapia é extremamente eficaz no tratamento de osteonecrose causada por medicamentos. Observou-se de toda a densidade do osso medular da mandíbula, assim como das corticais ósseas, compatível com processo de reparação óssea. Conclui-se que o sucesso na resolução deste caso clínico deveu-se às diversas atividades terapêuticas do ozônio, possibilitando um tratamento clínico pouco invasivo e sem o uso de antibiótico.

REFERÊNCIAS

1. Aghaloo, T. L., Dry, S. M., Mallya, S., & Tetradis, S. (2014). Stage 0 osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(4), 702–716.
2. Agrillo, A., Ungari, C., Filiaci, F., Priore, P., & Iannetti, G. (2007). Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 18(5), 1071–5.
3. Bocci, V., Luzzi, E., Corradeschi, F., Paulesu, L., Di Stefano, A. (1993) Studies on the biological effects of ozone: 3. An attempt to define conditions for optimal induction of cytokines. *Lymphokine Cytokine Res.*;12:121–126.
4. Bonacina, R., Mariani, U., Villa, F., & Villa, A. (2011). Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *Journal (Canadian Dental Association)*, 77.
5. Buyuk, S. K., Ramoglu, S. I., & Sonmez, M. F. (2016). The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *European Journal of Orthodontics*, 38(3), 281–285.
6. Domb, William C. "Ozone Therapy in Dentistry: A Brief Review for Physicians." *Interventional Neuroradiology* 20.5 632–636. PMC. Web. 9 Dec. 2015.
7. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J.* 2011;56(1): 2–9.
8. Elvis, A. M., & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 2(1), 66–70.
9. Erdemci, F., Gunaydin, Y., Sencimen, M., Bassorgun, I., Ozler, M., Oter, S., Gider, I. K. (2014). Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(6), 777–783.

10. Feng, Z., Zeng, S., Wang, Y., Zheng, Z., & Chen, Z. (2013). Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 8(12).
11. Fliefel, R., Tröltzsch, M., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(5), 568–585.
12. Fornier, M. N. (2010). Denosumab: Second chapter in controlling bone metastases or a new book? *Journal of Clinical Oncology*, 28(35), 5127–5131.
13. Fusco, V., Galassi, C., Berruti, A., Ciuffreda, L., Ortega, C., Ciccone, G., Bertetto, O. (2011). Osteonecrosis of the jaw after zoledronic acid and denosumab treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 29(17), 521–522.
14. Grey, A., & Reid, I. R. (2006). Differences between the bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2(1), 77–86.
15. Hanley, D. A., Adachi, J. D., Bell, A., & Brown, V. (2012). Denosumab: Mechanism of action and clinical outcomes. *International Journal of Clinical Practice*, 66(12), 1139–1146.
16. Jyoti, P., Nagathan, V. M., Rao, S. M., & Bheemappa, F. B. (2013). Ozone in Dental Therapy: An Outlook. *International Journal of Clinical Dental Science*, 4(1), 4–8.
17. Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., ... Compston, J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23.
18. Kim, H. S., Noh, S. U., Han, Y. W., Kim, K. M., Kang, H., Kim, H. O., & Park, Y. M. (2009). Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *Journal of Korean Medical Science*, 24(3), 368–374.
19. Kostenuik, P. J., Nguyen, H. Q., McCabe, J., Warmington, K. S., Kurahara, C., Sun, N., ... Sullivan, J. K. (2009).

- Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 24(2), 182–195.
20. Malan, J., Ettinger, K., Naumann, E., & Beirne, O. R. (2012). The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(6), 671–676.
 21. Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., & Broumand, V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(11), 1567–1575.
 22. Matsushita, Y., Hayashida, S., Morishita, K., Sakamoto, H., Naruse, T., Sakamoto, Y., Umeda, M. (2016). Denosumab-associated osteonecrosis of the jaw affects osteoclast formation and differentiation: Pathological features of two cases. *Molecular and Clinical Oncology*, 4(2), 191–194.
 23. McClung, M. R., Lewiecki, E. M., Cohen, S. B., Bolognese, M. A., Woodson, G. C., Moffett, A. H., ... Bekker, P. J. (2009). Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density.
 24. Migliorati, C. A. (2006). Bisphosphonates are associated with the development of exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) in the oral cavity. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 6(4), 283–284.
 25. Nogales C G, Ferrari P A, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. (2008) Ozone Therapy in Medicine and Dentistry. *J Contemp Dent Pract*; (9)4:075-084.
 26. Pazianas, M., Miller, P., Blumentals, W. A., Bernal, M., & Kothawala, P. (2007). A Review of the Literature on Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *Clinical Therapeutics*, 29(8), 1548–1558.
 27. Patel, S., Choyee, S., Uyanne, J., Nguyen, A. L., Lee, P., Sedghizadeh, P. P., ... Le, A. D. (2012). Non-exposed

- bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Diseases*, 18(7), 625–632.
28. Pereira, F. D. A., Alisson, C., Pereira, A., Wathson, R., Carvalho, F. De, & Antunes, A. A. (2009). Maxillary osteonecrosis associated to bisphosphonates. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça E Pescoço*, 38(4), 283–286.
 29. Reddy S, Reddy N, Dinapadu S, Reddy M, P. S. (2013). Role of ozone therapy in minimal intervention dentistry and endodontics - a review. *Journal of International Oral Health : JIOH*, 5(3), 102–8.
 30. Ripamonti, C. I., Maniezzo, M., Campa, T., Fagnoni, E., Brunelli, C., Saibene, G., ... Cislighi, E. (2009). Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Annals of Oncology*, 20(1), 137–145.
 31. Ruggiero, S. L. (2015). Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(4), 479–487.
 32. Saini, R. (2011). Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 2(2), 151–3.
 33. Seidler, V., Linetskiy, I., Hubáľková, H., Stanková, H., Smucler, R., & Mazánek, J. (2008). Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague Medical Report*, 109(1), 5–13.
 34. Silveira, A. M. V., Lopes, H. P., Siqueira, J. F., Macedo, S. B., & Consolaro, A. (2007). Periradicular repair after two-visit endodontic treatment using two different intracanal medications compared to single-visit endodontic treatment. *Brazilian Dental Journal*, 18(4), 299–304.
 35. Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J.-J., Steger, G. G., Tonkin, K., de Boer, R. H., ... Braun, A. (2010). Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced

- Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*, 28(35).
36. Uyanne, J., Calhoun, C. C., & Le, A. D. (2014). Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dental Clinics of North America*, 58(2), 369–384. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.006>

NORMAS DA REVISTA

Author Guidelines

The mission of Special Care in Dentistry (SCD) is to provide a forum for research findings, case reports, clinical techniques and scholarly discussion relevant to the oral health and oral health care of “special care patients.” The designation of the special care patient is not limited to hospitalized, disabled or older individuals, but includes all patients for whom oral health and oral health care are complicated by physical, emotional, financial and/or access factors.

Effective with the 2015 volume, this journal will be published in an online-only format.

Manuscripts

Original articles are considered and accepted for publication on the condition that they have not been published or are not simultaneously submitted for publication elsewhere. A letter signed by all authors stating that the submission is an original article, not previously published or simultaneously being considered for publication elsewhere, must accompany the submission.

All manuscripts should be submitted through the online submission system at <http://mc.manuscriptcentral.com/scid> (<http://mc.manuscriptcentral.com/scid>).

The manuscript should be submitted with all material doublespaced, flush left (preferably in Courier typeface), with at least a 1” margin all around. All pages should be systematically numbered. The editor reserves the right to edit manuscripts to fit available space and to ensure conciseness, clarity and stylistic consistency.

Title page: Titles of articles should be descriptive but concise. Long titles discourage reading, present typographic and layout problems and create difficulties in indexing.

Include with the manuscript an abbreviated title (no more than 50 characters including punctuation and spaces) to be used on the journal cover. On the title page please include no more than 6 keywords for the article. The corresponding author should include his or her E-mail address, daytime telephone and FAX numbers, as well as current address. Positions and professional degrees should be provided along with each author's full first and last names.

Abstract: A brief structured abstract not to exceed 150 words must be included with each article and should state the following: purpose/aim of the article, the method and materials used, results and conclusions or clinical relevance.

Scientific Article Content

A critical review of the manuscript topic, the rationale and significance of the study and as appropriate study aims and/or hypotheses should be presented in the introduction.

Methods: All methods used must be detailed, referenced adequately and include a description of the statistical data analysis methods.

Results: Results must be presented in a logical order with references to appropriate tables, figures and illustrations.

Discussion: Important findings from the study should be discussed and compared with the published literature on the topic. Limitations of the study and any future research implications of the study findings must be discussed.

Conclusions: Conclusions should be presented in sentence form and not as a numerical list or dot points. Conclusions should parallel those presented in the structured abstract.

Case Report Content

Case reports should be concise and do not need to be as formally structured as scientific articles. Include a brief introduction

presenting a critical literature review and a statement of the clinical implications of the case. The case description should include: personal history of the subject, socioeconomic data, health/medications history, extra-oral and intra-oral examination findings; differential diagnosis; treatment options; final treatment plan. Relevant techniques, results and data obtained should be presented. A brief discussion should reinforce the clinical implications of the case report and discuss any unique findings and insights gained, which makes this patient or patients different from any patients previously reported.

Ethics in Science

In all reports of original studies with humans, authors should specifically state the nature of the ethical review and clearance of the study protocol. Informed consent must be obtained from human subjects participating in research studies. Some reports, such as those dealing with intellectually disabled persons or institutionalized children and older adults, will need additional description of ethical clearance.

References

All references must be typed and double-spaced on a separate sheet. Authors must be listed if there are six or fewer; for seven or more authors, list the first three and add "et al." All references given must be cited in the text and in numerical order.

Bibliographies and readings lists are not used.

For journal references, give the author's name, title of article, abbreviated journal name, volume number, inclusive pagination and year:

1. Olsen RA, Olsen DB. Hospital protocol for inpatients and outpatients. *Spec Care Dentist* 1987;7:257-60.

For books, give the author's name, book title, edition(if known), location and name of publisher, inclusive pagination and year of publication:

Little JW, Falace DA. Dental management of the medically compromised patient. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1984:120-5.

For agency publications, give author, title, place of publication, publisher, year and publication and series numbers:

1. Jones WF III. Dental offices. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, Public Health Service, National Institutes of Health;1978. DHEW publication no. (PHS)-78-1785.

For references from the web, give the source or author of the document, the title of the document, where it's available (the web site or link), and when the web site was accessed. Special Care Dentistry Association. Who is SCDA?

<http://www.scdonline.org/displaycommon.cfm?an=1&subarticlenbr=73>

(<http://www.scdonline.org/displaycommon.cfm?an=1&subarticlenbr=73>). Accessed November 27, 2007.

Tables

Tables may supplement the article with a title and should be typed on a separate sheet, numbered consecutively in Arabic numerals and cited in the text. Do not use vertical rules.

Illustrations

Illustrations include all material that cannot be set in type, such as photographs, line drawings, graphs and charts. All illustrations must be numbered and cited in the text. All illustrations must have a title and should be sent as a scanned file. Titles for graphs and charts may be placed directly above the graph or chart.

Accompanying text and titles for all other illustrations should be typed and double spaced on a separate sheet, not on the illustration. Figures, charts and graphs must be drawn professionally, preferably computer- generated and laser printed. Lettering must be large and clear. Glossy black-and-white prints of drawings must be submitted, rather than original artwork.

Radiographs are not acceptable and must be submitted as glossy prints or as scanned files (eg., JPEG). All photographs and line drawings must be submitted in duplicate. Photographs should be un-mounted and untrimmed and should be high-quality, sharp, black-and-white glossy prints. On the back of each photograph,

write the figure number and indicate top edge. Reproduction of color photographs is allowed and, in certain instances (particularly for some intra-oral lesions), encouraged for illustrative purposes. Additional reproductive costs for color photos will be borne by the author(s).

We are happy to receive artwork in digital format. Please save line artwork (vector graphics) as Encapsulated PostScript (EPS) and bitmap files (halftones or photographic images) as Tagged Image Format (TIFF), with a resolution of at least 300 dpi at final size. Please do not send native file formats (i.e., Excel, PowerPoint, Word, etc.). More detailed information on the submission of electronic artwork can be found at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

Permission and Waivers

These must accompany the manuscript when it is submitted for publication. Permission of author and publisher must be obtained for direct use of material (text, photographs, drawings) under copyright that is not your own (up to 100 words of prose material is typically quoted without getting permission, provided the material quoted is not the essence of the complete work).

Photographs of People

The journal of Special Care in Dentistry follows current HIPAA guidelines for the protection of patient/subject privacy. If an individual pictured in a digital image or photograph can be identified, his or her permission is required to publish the image. The corresponding author may submit a letter signed by the patient authorizing the Journal of Special Care in Dentistry to publish the image/photo. Or, a form provided by the Journal of Special Care in Dentistry (available by clicking the "Instructions and Forms (Standard_Release_Form.pdf)" link in Manuscript Central) may be downloaded for use. This approval must be received by the Editorial Office prior to final acceptance of the manuscript for publication. Otherwise, the image/photo must be

altered such that the individual cannot be identified (black bars over eyes, etc).

Acknowledgements

Acknowledgements should be kept to a minimum and should specify contributors to the article other than the authors accredited.

Conflict of Interest and Source of Funding

Conflict of Interest: Authors are required to disclose any possible conflict of interest. These include financial (for example patent, ownership, stock ownership, consultancies, speaker's fee).

Author's conflict of interest (or information specifying the absence of conflicts of interest) will be published under a separate heading entitled Disclosures. Any support by manufacturers or suppliers of materials and equipment must be acknowledged under the Disclosures heading. A form provided by the Journal of Special Care in Dentistry (available by clicking the "Instructions and Forms" link in Manuscript Central) may be downloaded for use. This form must be received by the Editorial Office prior to final acceptance of the manuscript for publication.

Source of Funding: Authors are required to specify the source of funding for their research when submitting a paper. Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included. The information will be disclosed in the published article.

Reprints

The author/s may arrange to have reprints made at their cost. Information on how to order offprints will be sent with the electronic proof from Wiley-Blackwell. Print subscription and single issue sales are available from Wiley's Print-on-Demand Partner. To order online click through to the ordering portal from the journal's subscribe and renew page on Wiley Online Library.

Costs

Most articles are published at no cost to the author, but special arrangements must be made with the editor for publishing articles

containing extensive illustrative or tabular material or formulae or color prints.

Review Procedures

All manuscripts (except editorials, invited reviews and some commentaries) are sent by the editor to a qualified reviewer or reviewers. Authors may suggest reviewers to the editor but the editor is not bound by these suggestions. The reviewer suggestions are read by the editor who, based upon the advice received, returns the manuscript to the author/authors.

If changes are suggested by the reviewers' prior to acceptance for publication, the reviewers' comments/suggestions will be sent to the authors electronically. The authors will be asked to address all the reviewers' comments in a letter to the editor and will need to identify the page and paragraph where they have made or omitted the reviewers' comments and suggestions. If the authors choose to omit a reviewer's suggestion, they need to justify that decision in a clear and concise statement in the letter to the editor.

Submitting Accepted Article

Authors whose manuscripts have been accepted for publication will be asked to provide an electronic copy of the final draft via e-mail to SCDA@SCDAonline.org (<mailto:SCDA@SCDAonline.org>) or on a disk or CD (labeled with the manuscript title, author(s), and word processing version used). There are three preferred formats for digital artwork submission: Encapsulated PostScript (EPS), Portable Document Format (PDF), and Tagged Image Format (TIFF). We suggest that line art be saved as EPS files. Alternately, these may be saved as PDF files at 600 dots per inch (dpi) or better at final size. Tone art, or photographic images, should be saved as TIFF files with a resolution of 300 dpi at final size. For combination figures, or artwork that contains both photographs and labeling, we recommend saving figures as EPS files, or as PDF files with a resolution of 600 dpi or better at final size. More detailed

information on the submission of electronic artwork can be found at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

Production and Proofs

After acceptance, articles will be sent to Wiley-Blackwell to be copyedited and typeset. Then the corresponding author will receive an email with a link to the proof of his or her article. At this point, the author will need to download the proof, answer any typesetter queries, and look for any corrections that need to be made. The proofreader will mark these corrections and make her own edits. Then the typesetter will incorporate these last changes, and, after final checks are complete, the article will be published online early.

Copyrights

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

For authors signing the copyright transfer agreement

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

CTA Terms and Conditions

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp
(http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp)

For authors choosing OnlineOpen

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

Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

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

http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp
(http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp) and visit

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

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

<http://www.wiley.com/go/funderstatement>
(<http://www.wiley.com/go/funderstatement>).

Online Open

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

http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms
(http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms)

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website

at: <https://onlinelibrary.wiley.com/onlineOpenOrder>

(<https://onlinelibrary.wiley.com/onlineOpenOrder>)

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