

Winnie Nascimento Silva Alves

**Ozonioterapia em caso de osteonecrose avançada associada
a bisfosfonato oral em paciente com osteoporose: relato de
caso**

Brasília
2017

Winnie Nascimento Silva Alves

**Ozonioterapia em caso de osteonecrose avançada associada
a bisfosfonato oral em paciente com osteoporose: 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

Brasília
2017

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida e saúde que me concede todos os dias e por atender a tantos pedidos, também pelas oportunidades maravilhosas que eu não considero serem acasos da vida mas sim planos dEle.

À minha família; meus pais Denise e Abnner que desde o começo dessa jornada me apoiam, eles que eu sei que se alegram a cada vitória e a quem eu quero poder retribuir esse carinho com muito orgulho. Meu pai por me incentivar a buscar novos desafios, ele que me ensinou a nunca se acomodar e quem sempre me deu suporte. Minha mãe por ser minha melhor amiga e por me apoiar tando principalmente nessa última fase do TCC mas nunca deixando de se preocupar com minha saúde, sono suficiente, água suficiente, descer pra pegar 15 minutos de sol e tantos outros cuidados. Aos familiares que mesmo de longe me apoiaram com tanta torcida e carinho. Ao meu pequeno grupo de oração que são uma família especial.

A todos os meus professores da Universidade de Brasília que tenho orgulho de chamar de meus mestres e que serão meus espelhos como profissional. Todos aqueles que transformaram essa jornada de ensino em uma experiência enriquecedora de grande conhecimento técnico e científico. Especialmente ao professor Leandro Hilgert por me dar o incentivo inicial nessa última fase do TCC e professora Aline Úrsula por me auxiliar nos momentos mais críticos.

Ao professor Sérgio Bruzadelli por aceitar ser meu orientador, por tanto conhecimento e sabedoria compartilhados sobre ozonioterapia e bisfosfonato, pela paciência e disposição para

conduzir esse trabalho e por toda confiança depositada em mim. Terei mais que um exemplo de profissional, também um exemplo de pessoa. Me alegro muito ao ver tantos pacientes agradecidos pelo atendimento que receberam do senhor. A sua sensibilidade e atenção para com o próximo são louváveis fazendo disso uma grande inspiração para mim.

À University of Florida onde tive a oportunidade e de estudar e adquirir experiências não apenas acadêmica, mas também experiência de vida. Onde conheci pessoas ao redor do mundo, abri meus horizontes culturais e aprendi mais sobre admiração e respeito à diversidade. Em especial a Jasmine Jones e Shirley Carrillo que me ajudaram constantemente quanto aos desafios e atividades acadêmicas, que me ajudaram tanto com o inglês e até hoje eu sei que mesmo daqui se precisar posso contar com elas. Go Gators!

Ao Coral Jovem de Brasília e ao grupo Maranatha que me proporcionaram, por enquanto, a experiência mais incrível que já tive. Ação voluntária em Maputo, Moçambique onde pude trabalhar com a equipe de saúde do projeto na área de odontologia e onde entendi que ajudar os outros sem esperar nada em troca é o significado pleno de felicidade.

Ao meus colegas da turma 65 que principalmente nessa última etapa não mediram esforços para ajudar uns aos outros. Em especial a minha primeira dupla clínica, Wanessa Portilho com quem compartilhei as primeiras experiências na odontologia e a última, Letícia Galvão, por ter sido além de uma amiga e apoio moral, uma excelente aluna, me ajudando sempre e com quem troquei muitos conhecimento.

A todos que me apoiaram, em especial ao Lucas Abrantes que com sua paciência, apoio e palavras de incentivo tornou essa etapa mais agradável.

E por fim, a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a boa execução deste trabalho.

EPÍGRAFE

“O que conta na vida não é o mero fato de termos vivido.
A diferença que fizemos na vida de outras pessoas determinará
a importância da vida que levamos”.

Nelson Mandela

RESUMO

ALVES, Winnie Nascimento Silva. Ozonioterapia em paciente com necrose óssea associada ao uso de bisfosfonato: relato de caso clínico. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

A literatura vem fundamentando a ozonioterapia em tratamento de osteonecrose associada a medicamentos (MRONJ). Os bisfosfonatos (BFs) são uma classe de medicamentos administrada principalmente em pacientes com tendência à metástase óssea de tumores malignos e/ou portadores de osteoporose e vem sendo relacionados com a condição de osteonecrose. O trabalho teve como objetivo demonstrar a aplicabilidade da ozonioterapia na necrose, relatando o caso de paciente com MRONJ e sua implicância clínica. No presente relato, a paciente declarou fazer uso de Alendronato de sódio (BF) via oral há 5 anos. Em exame físico, foi detectada a presença de exposição óssea necrótica na região anterior do rebordo alveolar e região perimplantar, com formação de abscesso na região submandibular. Optou-se pelo uso da ozonioterapia em duas formas tópicas, água e óleo ozonizados. Debridamento ósseo, desepitelização e remoção de sequestro ósseo foram realizados. Foi observado o fechamento não cirúrgico em região de exposição óssea necrótica, nenhum efeito colateral ou prejuízo ao paciente foi observado após a terapia. Destaca-se a ozonioterapia como ferramenta para tratamento em caso de MRONJ, a implicância do uso de bisfosfonato na prática clínica e a integração multidisciplinar para avaliação dos riscos-benefícios.

ABSTRACT

ALVES, Winnie Nascimento Silva. Ozone therapy in case of advanced osteonecrosis associated with oral bisphosphonate in a patient with osteoporosis: case report. 2017. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

The literature has been supporting ozone therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Bisphosphonates (BFs) are a class of drugs mainly used in patients with a tendency to malignant bone metastasis and / or osteoporosis and are related to the condition of osteonecrosis. The aim of this study was to demonstrate the applicability of ozone therapy in necrosis, reporting the case of MRONJ patient and its clinical implication. In the present report, the patient reported the use of alendronate sodium (BF) orally for 5 years. On physical examination, the presence of necrotic bone exposure was detected in the anterior region of the alveolar ridge and peri-implant region, with abscess formation in the submandibular region. It was decided to use ozone therapy in two topical forms, ozonized water and ozonized oil. Bone debridement, de-epithelialization and removal of bone sequestration were performed. Non-surgical repair was observed in a region of necrotic bone exposure, no side effects or injury to the patient were observed after therapy. Ozone therapy as a tool for MRONJ treatment, the implication of the use of bisphosphonate in clinical practice and the multidisciplinary integration for risk-benefit assessment were highlighted.

SUMÁRIO

Artigo Científico.....	19
Folha de Título.....	21
Resumo	13
Abstract.....	15
Introdução.....	25
Relato de caso clínico	33
Discussão.....	41
Conclusão.....	47
Referências	49
Anexos.....	53
Normas da Revista	53

ARTIGO CIENTÍFICO

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

ALVES, Winnie Nascimento Silva. Ozonioterapia em paciente com necrose óssea associada ao uso de bisfosfonato: relato de caso clínico

Apresentado sob as normas de publicação da Journal of Cranio-Maxillo –Facil Surgery

FOLHA DE TÍTULO

Ozonioterapia em caso de osteonecrose avançada associada a bisfosfonato oral em paciente com osteoporose: relato de caso

Ozone therapy in case of advanced osteonecrosis associated with oral bisphosphonate in a patient with osteoporosis: case report

Winnie Nascimento Silva Alves¹

Sérgio Bruzadelli Macedo²

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Professor Adjunto de Cirurgia 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) 981276050

RESUMO

Ozonioterapia em caso de osteonecrose avançada associada a bisfosfonato oral em paciente com osteoporose: relato de caso

Resumo

A literatura vem fundamentando a ozonioterapia em tratamento de osteonecrose associada a medicamentos (MRONJ). Os bisfosfonatos (BFs) são uma classe de medicamentos administrada principalmente em pacientes com tendência à metástase óssea de tumores malignos e/ou portadores de osteoporose e vem sendo relacionados com a condição de osteonecrose. O trabalho teve como objetivo demonstrar a aplicabilidade da ozonioterapia na necrose, relatando o caso de paciente com MRONJ e sua implicância clínica. No presente relato, a paciente declarou fazer uso de Alendronato de sódio (BF) há 5 anos. Em exame físico, foi detectada a presença de exposição óssea necrótica na região anterior do rebordo alveolar e região perimplantar, com formação de abscesso na região submandibular. Optou-se pelo uso da ozonioterapia em duas formas tópicas, água e óleo ozonizados. Debridamento ósseo, desepitelização e remoção de sequestro ósseo foram realizados. Foi observado o fechamento não cirúrgico em região de exposição óssea necrótica, nenhum efeito colateral ou prejuízo ao paciente foi observado após a terapia. Destaca-se a ozonioterapia como ferramenta para tratamento em caso de MRONJ, a implicância do uso de bisfosfonato na prática clínica e a integração multidisciplinar para avaliação dos riscos-benefícios.

Palavras-chave

Ozonioterapia; Osteonecrose dos maxilares relacionado a medicamentos; Bisfosfonato; Necrose.

ABSTRACT

Ozone therapy in case of advanced osteonecrosis associated with oral bisphosphonate in a patient with osteoporosis: case report

Abstract

The literature has been supporting ozone therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Bisphosphonates (BFs) are a class of drugs mainly used in patients with a tendency to malignant bone metastasis and / or osteoporotic tumors and are related to the condition of osteonecrosis. The objective of this study was to demonstrate the applicability of ozone therapy in necrosis, reporting the case of MRONJ patient and its clinical implication. In the present report, the patient reported the use of alendronate sodium (BF) for 5 years. On physical examination, the presence of necrotic bone exposure was detected in the anterior region of the alveolar ridge and peri-implant region, with abscess formation in the submandibular region. It was decided to use ozone therapy in two topical forms, ozonized water and ozonized oil. Bone debridement, de-epithelialization and removal of bone sequestration were performed. Non-surgical closure was observed in a region of necrotic bone exposure, no side effects or injury to the patient were observed after therapy. Ozone therapy as a tool for MRONJ treatment, the implication of the use of bisphosphonate in clinical practice and the multidisciplinary integration for risk-benefit assessment were highlighted.

Keywords

Ozoniotherapy; Medication-related osteonecrosis of the jaw; Bisphosphonates; Necrosis

INTRODUÇÃO

O ozônio (O_3) é uma molécula composta de três átomos de oxigênio (O) que ao receber uma descarga elétrica gera o gás ozônio. É uma espécie de oxigênio super-ativo, que, em pequenas concentrações reage com os componentes do sangue gerando uma série de mensageiros químicos responsáveis pela ativação de funções biológicas essenciais, como o fornecimento de oxigênio, ativação imune, liberação de hormônios e indução de enzimas antioxidantes¹. O ozônio vem sendo estudado e usado na medicina, veterinária e odontologia. Seu principal uso na odontologia se dá por suas propriedades antimicrobianas². A terapia com ozônio pode ser definida como uma terapia bio-oxidante versátil em que o oxigênio-ozônio é administrado via gás, dissolvido em água ou óleo base, para obter benefícios terapêuticos³.

Atualmente a Ozonioterapia é reconhecida por várias Sistema de Saúde no mundo. Essa terapia vem sendo gradativamente incorporada aos hospitais públicos e além disso utilizada como terapia complementar em Oncologia para diminuir os efeitos colaterais da radioterapia. No Brasil foi primeiro utilizada pelo Dr. Konrad em 1975 em São Paulo na área médica, já na odontologia primeiramente relatada pelo Dr. Macedo em 1996. Atualmente é considerada como terapia tópica complementar na odontologia. Em dezembro de 2015 a prática da Ozonioterapia pelo Cirurgião-Dentista foi reconhecida e regulamentada pelo Conselho Federal de Odontologia (CFO).

Existem muitos estudos científicos que fundamentam o uso da ozonioterapia⁴. Bocci, em 2006, afirmou que ozônio é um dos agentes antimicrobianos mais potentes que pode ser usado na Odontologia⁴, além de possuir propriedades imunoestimulantes, analgésicas, desintoxicantes, bioenergéticas e biossintéticas⁵,

além disso o ozônio tem um custo baixo e se utilizado de forma tópica, não tem contraindicação.

Levando em consideração que o fator chave de insucesso dentro da prática odontológica em suas várias áreas de atuação se dá pela presença de microrganismos, o ozônio tem sido proposto como uma alternativa na terapia convencional. Estudos relacionando a ozonioterapia tópica e a odontologia podem ser citados: cariologia^{6,7,8,9}, dentística¹⁰, irrigante de cavidades fechadas em tratamento de canal¹¹, endodontia^{12,13,14}, periodontia^{15,16,17,18}, prótese^{19,20,21}, cirurgia oral^{5,22}.

Além dessa vasta gama de aplicações, a ozonioterapia pode ser aplicada com sucesso em casos de prejuízo na cicatrização de feridas após extrações dentárias ou implantes, radioterapia e medicações reabsorptivas²³ (Das, 2011). Estudos mostraram uma rápida cura clínica e uma menor incidência de complicações em pacientes com osteomielite mandibular crônica²⁴. O ozônio também tem sido recomendado como tratamento terapêutico em casos de osteonecrose associada aos bisfosfonatos^{25,26}. Também, segundo Vescovi e Nammour²⁷ em 2010, a terapia com ozônio no tratamento de necrose óssea ou em locais de extração durante e após a cirurgia oral em doentes tratados com bisfosfonatos pode estimular a proliferação celular e cicatrização do tecido mole.

Esse medicamento vem sendo muito estudado durante os últimos anos e já há relatos na literatura e na clínica diária sobre sua associação com osteonecrose. No Brasil, o ano de 1996 foi um marco com o primeiro caso de tratamento de osteomielite em mandíbula pelo uso da ozonioterapia²⁸.

Além da osteomielite, outras alterações ósseas ocorrem em decorrência das terapias anticancerígenas: Radioterapia e terapias medicamentosas. Dentre estas terapias destacamos os bisfosfonatos, que são agentes primários no arsenal farmacológico contra doenças de perda óssea mediada pelos osteoclastos²⁹.

O osso é um tecido dinâmico que se renova constantemente para manter a resistência óssea e a homeostase mineral, através de células especializada, os osteoclastos e osteoblastos que trabalham coordenadamente para sua remodelação. A remodelação envolve a remoção contínua de porções discretas de osso antigo, e subsequente mineralização da matriz para formar osso novo³⁰.

Essa classe de medicamentos é administrada principalmente em pacientes com tendência à metástase óssea de tumores malignos, como câncer de mama e próstata, portadores de mieloma múltiplo, osteoporose, doença de Paget, e também em crianças com osteogênese imperfeita, osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteróides³¹. Esses fármacos podem proporcionar um benefício clínico substancial em condições onde há um desequilíbrio entre a formação óssea mediada por osteoblastos e a reabsorção óssea mediada por osteoclastos é subjacente à patologia da doença²⁹, bem como proporciona o alívio das dores ósseas, evita metástase em osso e diminui a osteoporose causadas pelo câncer. Em contrapartida, possuem o efeito sobre a neoformação de vasos, a angiogênese, consequentemente o tecido ósseo recebe uma quantidade menor de sangue, logo, diminui a oxigenação.

Porém, uma vez que o meio bucal é colonizado por um grande número de bactérias, e os ossos maxilares frequentemente estão envolvidos em processos sépticos de origem periodontal ou

pulpar³². Quando ocorre um acúmulo de BF capaz de diminuir o metabolismo ósseo, a reparação tecidual após um trauma, induzido ou fisiológico, não ocorre adequadamente, levando à exposição de uma área de osso necrótico ao meio bucal³³. Os estudos sobre essa classe de medicamentos vêm se intensificando com o passar dos anos por serem os mais associados com a osteonecrose dos maxilares relacionada à medicamentos³⁴, porém não os únicos.

No anos de 2014, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais - AAOMS (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*), com o objetivo de acomodar os crescentes casos de osteonecrose envolvendo maxila e mandíbula associados com medicamentos antiabsortivos (denosunab) e terapias antiangiogênicas, sugeriu uma mudança na nomenclatura³⁵. A osteonecrose dos maxilares relacionada com bisfosfonatos - BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) passou a ser chamada de osteonecrose dos maxilares relacionada à medicamento- MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw).

Um paciente hoje é diagnosticado com MRONJ se: estiver em tratamento atual ou prévio com agentes anti-reabsortivos ou antiangiogênicos apresentar uma ou mais regiões de osso exposto, que pode ser sondada através de uma fístula intra ou extraoral que persiste por mais de 8 semanas e não possuir nenhum histórico de radioterapia em maxila e/ou mandíbula.

São descritas e regulamentadas pela AAOMS estratégias de tratamento de acordo com a categoria de risco que se encontra o paciente portador de MRONJ.

Tabela 1. Estratégias de tratamento de acordo com a categoria da MRONJ

Estágio	Apresentação clínica	Conduta
Categoria de risco	Nenhum osso necrótico aparente em pacientes que tenham tratados com bisfosfonatos orais ou intravenosos.	Nenhum tratamento indicado e educação paciente
0	Nenhuma evidência clínica de osso necrótico, exceto achados clínicos não específicos, alterações radiográficas e sintomas.	Manejo sistêmico, incluindo o uso de medicação para dor e antibióticos.
1	Osso exposto e necrótico, ou fístula que sonda a óssea, em pacientes que são assintomáticos e não apresentam infecção.	<u>Enxaguante bucal antibacteriano</u> , acompanhamento clínico trimestral, educação do paciente e revisão das indicações para o uso de bisfosfonato.

2	Osso exposto e necrótico, ou fístula que sonda a osso associado à infecção evidenciada pela dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem.	Tratamento sintomático com antibióticos orais <u>enxaguante bucal antibacteriano</u> , controle da dor, desbridamento para aliviar a irritação dos tecidos, controle da infecção.
3	Osso exposto e necrótico ou uma fístula que sonda a osso em pacientes com dor, infecção e um ou mais dos seguintes: osso exposto e necrótico que se estende para além da região do osso alveolar (isto é, a borda inferior e o ramo da mandíbula, seio maxilar e zigoma na maxila) resultando em lesões patológicas, fratura, fístula extra oral, comunicação nasal, ou osteólise que se estende até o bordo inferior da mandíbula do assoalho sinusal	<u>Enxaguante bucal antibacteriano</u> , tratamento com antibióticos e controle da dor debridamento cirúrgico / ressecção para palição, infecção e dor.

Adaptada de American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw³⁵

A partir do estágio 1, há indicação de terapia com exaguante bucal antibacteriano e antibioticoterapia. Porém, o uso da clorexidina a longo prazo e embora estudos sugeriram³⁶ que, o ozônio potencializa a ação dos antibióticos, o uso dessas substâncias ainda é um pouco controverso.

O presente relato tem como objetivo demonstrar a aplicabilidade da ozonioterapia na necrose, relatando o caso de paciente com osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato e sua implicância clínica.

RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente M.S.S.C, gênero feminino, 63 anos, compareceu à Clínica Odontológica do Hospital Universitário de Brasília (HUB) no serviço Centro Cirúrgico de traumatologia Bucomaxilofacial, com a queixa de dor e exposição óssea na região de mandíbula, após terem sido instalados 2 implantes. Em história da doença atual, a paciente relatou sentir dor intensa, e perda de um dos implantes 3 dias após a instalação. Passado dois dias, além da dor, começou a sentir um inchaço na região do queixo e então procurou a unidade hospitalar.

Em história médica, a paciente relatou estar em tratamento com o reumatologista há mais ou menos 5 anos, devido ao diagnóstico de osteoporose. Desde então, a paciente informou que faz uso do medicamento alendronato de sódio, 70mg, via oral, uma vez por semana, e que fez cirurgia de instalação de implantes cerca de 5 meses antes de ser consultada no HUB. Também relatou que foi fumante durante 40 anos.

Em exame físico, foi detectada a presença de exposição óssea necrótica na região anterior do rebordo alveolar e região perimplantar, com formação de fístula e drenagem na região submandibular. Possível notar a presença de odor característico e secreção purulenta. Como hipótese diagnóstica foi sugerida a osteonecrose por uso de bisfosfonato (Alendronato de Sódio) e indicação da terapia com ozônio.

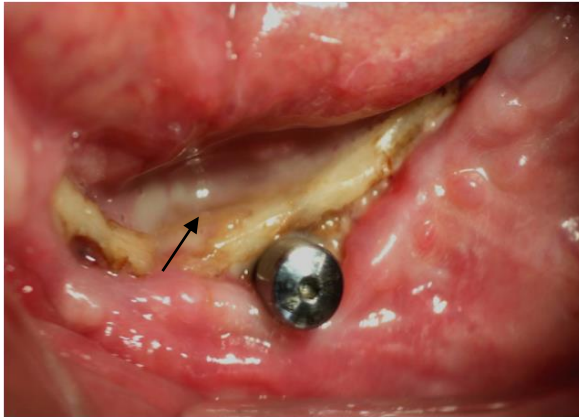


Figura 1 - Aspecto inicial da lesão. Presença de exposição óssea necrótica, secreção purulenta e coloração que sugerem perda de vascularização (seta).

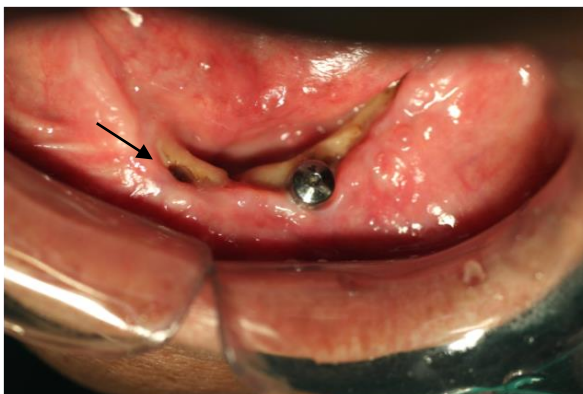


Figura 2 - Exposição da lesão e região onde um dos implantes foi perdido (seta)



Figura 3 – Formação de fístula extraoral e drenagem na região submandibular.

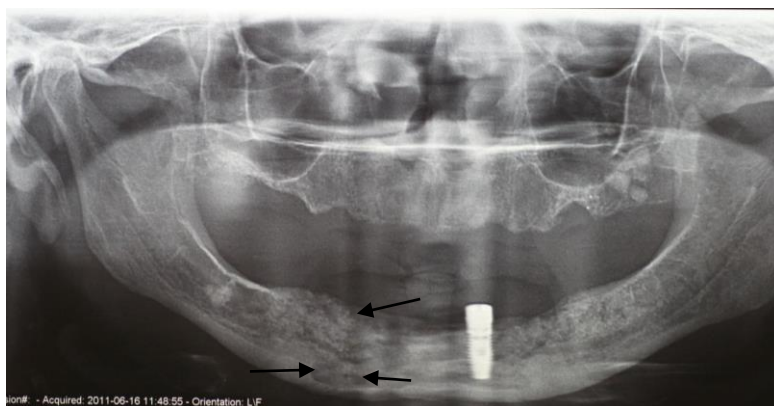


Figura 4 - Radiografia panorâmica demonstrando paciente edêntula com um implante em mandíbula. Áreas radiopacas intercaladas com radiolúcidas semelhante a osteomielite esclerosante difusa (setas).



Figura 5 – Radiografia oclusal indicando lesão osteolítica e presença de sequestro ósseo (círculo) característico em muitos pacientes com osteonecrose.

Como conduta clínica, foi feita orientação de higiene oral, orientação da condição da doença atual, antibioticoterapia e irrigação intra oral na região.

Os primeiros procedimentos executados consistiram em drenagem da fístula à ordenha e indicação da ozonioterapia. Houve o início da terapia com água O₃ (8mcg/ml), óleo O₃ (índice de peróxido de 600) injeção perilesional de gás O₃ (5mcg/ml) em 3 pontos vestibulares e 3 pontos linguais. As sessões foram realizadas em um intervalo de 15 em 15 dias, podendo variar. Foi solicitado parecer do médico quanto ao ajuste de dose do Bisfosfonato.

O tratamento consistiu em realizar debridamento ósseo na região exposta, para regularização do rebordo alveolar, desepitelização do tecido necrótico, remoção de sequestro ósseo e ozonioterapia.



Figura 6 – Imagem demonstrando o debridamento ósseo realizado com broca esférica a fim de regularizar o rebordo alveolar.



Figura 7- Imagem demonstrando a irrigação na região de necrose feita por uma seringa com água ozonizada.

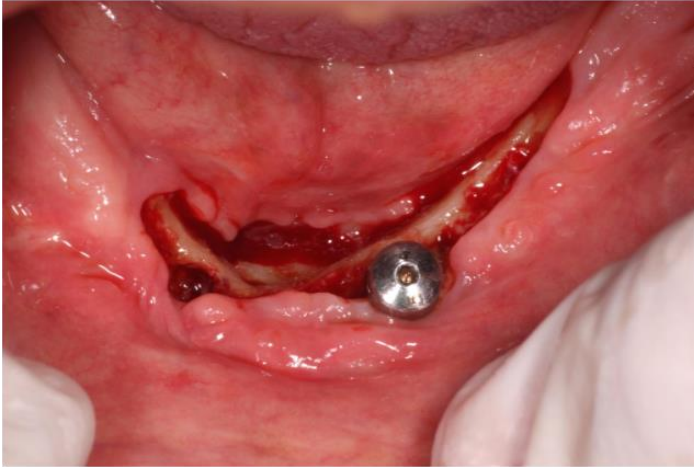


Figura 8- Desepitelização realizada por leves toques com a broca exibindo uma área sangrante estimulando a revascularização do conjuntivo

Os resultados foram avaliados como positivos. Foi observado, então, cessação da dor, regressão completa do abscesso, fechamento progressivo sem necessidade cirúrgica em região de exposição óssea necrótica, cicatrização tecidual intra e extraoral completa. A antibioticoterapia não foi necessária e nenhum efeito colateral ou prejuízo à saúde da paciente foram observados.



Figura 9- Aspecto clínico da lesão em remissão.



Figura 10 – Imagem revelando uma cicatrização tecidual intraoral completa não cirúrgica da região necrótica.



Figura 11-

- 1 - Aspecto inicial da fístula extraoral
- 2 - Imagem após a drenagem
- 3- Imagem ilustrando a lesão em remissão
- 4 - Imagem exibindo drenagem completa da fístula, cicatrização tecidual completa e mínimo sinal da lesão inicial.

Paciente também declarou que a terapia mudou completamente seu bem estar geral. Após ter recebido o diagnóstico de necrose e antes de ser encaminhada para o HuB, relatou que não teriam expectativas promissoras quanto a sua situação. Após o tratamento com o ozonioterapia e o fechamento da necrose, ela pode se alimentar adequadamente, está atualmente utilizando prótese total superior e inferior, não sente mais dor, incômodo ou mal cheiro. A paciente agradeceu toda a atenção que recebeu no tratamento e destaca a importância de uma equipe competente e atenciosa.

DISCUSSÃO

A osteonecrose pode estar associada por diversas razões, neste relato, essa condição trata-se de uma osteonecrose causada por medicamento, o alendronato de sódio. Essa condição é uma reação adversa grave a droga, consistindo em uma destruição óssea progressiva na região de maxila ou mandíbula. Seu diagnóstico primeiramente é baseado na história médica e fatores de risco. Portanto baseia-se na gravidade dos sintomas e na combinação da extensão dos achados clínicos e radiográficos³⁷.

Na maioria das vezes os pacientes apresentam exposição óssea necrótica, variando de poucos milímetros a áreas maiores. Podendo permanecer assintomáticas por semanas, meses ou até ocorrerem eventos que causem traumatismo oral como: próteses, implantes, exodontias ou exodontia que causem exposição óssea facilitando a colonização bacteriana³⁸. Frequentemente, a lesão torna-se sintomática quando ocorre inflamação e/ou infecção dos tecidos adjacentes³⁹. Os primeiros sinais e sintomas são: dor profunda no osso e mobilidade dental sem relação com doenças periodontais, traumas dentais ou outras lesões, como o aumento de volume, eritema, ulcerações e fístula sinusal⁴⁰.

A osteonecrose apresenta maior incidência na mandíbula em comparação com a maxila em uma proporção de 2:1, em áreas com mucosa menos espessa, como as de proeminência óssea, tórus e linha milo-hioidea³³. A quantidade de osso exposto é muito variável em suas dimensões. Inicia-se com uma exposição pontual que pode permanecer ou progredir. Radiograficamente, é possível observar o espessamento da lâmina dura e aumento do ligamento periodontal no osso alveolar no ponto de início da

MRONJ²⁹. O aumento da reabsorção óssea no contexto da doença dentária, juntamente com a fina mucosa sobreposta e uma via direta através do ligamento periodontal com o ambiente externo, tornam os maxilares um terreno propício para o desenvolvimento da MRONJ ⁴¹.

É importante observar que uma das indicações de tratamento a partir do estágio 1 é a utilização de enxaguante bucal antibacteriano. Em geral, o gluconato de clorexidina a 0,12% é o enxaguante bucal de escolha. Apesar de seus efeitos benéficos, sendo um bom agente antimicrobiano e antisséptico, a clorexidina, em uso prolongado, é altamente citotóxica para fibroblastos e queratinócitos. Ou seja, o efeito negativo interno do bisfosfonato une-se ao efeito negativo externo da clorexidina.

Outra indicação, a partir do estágio 0, é a antibioticoterapia. As propriedades dos antibióticos a fim de combater infecções bacterianas são indiscutíveis, porém, o seu uso indiscriminado tem resultado no surgimento de bactérias resistentes aos mesmos. Em estudos feitos por Zamora³⁶, os resultados mostraram que grupos pré-tratados com ozônio e antibióticos em combinação, mostraram aumento da sobrevida em comparação com os grupos tratados apenas com antibióticos. Nos grupos pré-tratados com ozônio ou antibióticos, não foram encontradas diferenças significativas. O estudo também ressalta que esse é um resultado muito importante hoje em dia com o desenvolvimento de resistência aos antibióticos. Nesse relato optamos pela utilização do ozônio como agente antimicrobiano e não foi realizada a antibioticoterapia.

Com o aumento do uso de bisfosfonatos na clínica diária, também houve a necessidade de se encontrar um agente que se opusesse aos efeitos da droga. Os estudos das últimas décadas

apontam o ozônio como um potente agente a ser usado em casos de osteonecrose nos maxilares. Sistemicamente, o ozônio estimula a resposta imune e também o aumento da oxigenação tecidual^{13,15,26,42}. Em uso tópico, seu alto poder oxidante confere uma grande ação bactericida²⁸. Em baixas concentrações, seu uso estimula o reparo tecidual^{28,43,44}. Topicamente, a utilização do ozônio pode ser realizada nas formas de gás, água e óleo ozonizados.

As estratégias de tratamento de osteonecrose em maxilares vão desde o tratamento conservador local da ferida até à cirurgia ressectiva agressiva de todo o osso necrótico. As estratégias conservadoras incluem antibióticos sistêmicos, enxaguante antibacteriano oral e desbridamento de osso necrótico solto que já não tem cobertura de tecido mole⁴¹.

No presente relato, a estratégia de tratamento proposta foi a conservadora. A ozonioterapia foi indicada devido às características de MRONJ apresentadas pela lesão da paciente e sua relação com ótimos resultados descritos na literatura^{42,45,46}. Esses estudos relataram o benefício da ozonioterapia em necrose dos maxilares em caso de MRONJ. Além disso, estudos clínicos vêm sendo feitos a fim de acompanhar os resultados da terapia. Agrillo³⁸ acompanhou, durante 5 anos, 131 casos de MRONJ por uso de BF utilizando ozônio como um agente estimulante da cicatrização tecidual. Em seu trabalho, concluíram que a combinação entre cirurgia minimamente invasiva, associada à antibioticoterapia e ozonioterapia geraram um sucesso de 90% dos casos relatados.

A ozonioterapia foi escolhida devido suas propriedades bactericida e debridante em altas concentrações e estimulante ao reparo tecidual em baixas concentrações. Optou-se pela terapia com ozônio em três formas de aplicação, água como irrigante

antimicrobiano, o óleo como curativo de demora e estimulante de reparo tecidual e gás como indutor de reparo tecidual e por possuir meia vida maior que os outros veículos. O debridamento ósseo na região exposta foi para regularização do rebordo alveolar. A desepitelização do tecido necrótico foi indicada por ser um tecido que não voltaria a seu estado saudável. A remoção de sequestro ósseo foi possível pelas propriedades do ozônio que estimula o tropismo das bordas do tecido que tendem a se aproximar sob a área necrótica. Além disso, não concordamos com o uso da clorexidina devido ao seu efeito citotóxico e impedimento do reparo tecidual.

É importante ressaltar que o Ozônio, apesar dos seus benefícios, possui também limitações. Em caso de MRONJ, ele é um colaborador. Mesmo em casos mais complexos em que a preocupação do paciente é cessar a exposição óssea, certamente o ozônio não deve ser um tratamento isolado dos cuidados preventivos da saúde oral.

Destaca-se também a importância não apenas de uma preocupação restrita com a lesão mas também com o bem estar geral do paciente. Segundo a organização mundial da saúde(OMS), saúde não é definida apenas como a ausência de doença, mas como a situação de bem-estar físico, mental e social. Sendo assim, como cirurgiões dentista, precisamos estabelecer um plano de tratamento focado no restabelecimento de função, estética e bem estar geral do paciente.

É de suma importância discutir a implicância do uso do bisfosfonato na prática clínica. Antes do início do tratamento com bisfosfonato o ideal é fazer uma consulta odontológica preventiva. Para isso, os profissionais devem ser capazes de diagnosticar, orientar sobre a condição da doença atual e tratar

pacientes em tais condições. Infelizmente, há casos em que o desconhecimento por parte do profissional sobre a condição aqui referida, influenciam negativamente nos casos de osteonecrose em maxilares relacionada com medicamentos. É relevante destacar a integração multidisciplinar entre médico-dentista para avaliação dos riscos-benefícios por ambos profissionais. Cabe ao cirurgião dentista solicitar um parecer e conduta do médico quanto a alteração da dose da terapia medicamentosa e sua justificativa.

CONCLUSÃO

Mais estudos longitudinais são necessários para a avaliação das respostas à osteonecrose associadas a medicamentos e seus resultados a partir da ozonioterapia. Concluímos que o ozônio foi eficaz, classificamos a terapia como promissora e recomendamos para casos semelhantes.

REFERÊNCIAS

- 1 Bocci VA. Ozone a new medical drug. Dordrecht: Springer Publications, 2005
2. Greene AK, Few BK, Serafini JC. A comparison of ozonation and chlorination for the disinfection of stainless steel surfaces. *J Dairy Sci*, 1993; 76: 3617–3620
- 3 Bocci VA. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm* 2004; 13: 3–11
4. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res* 2006; 37:425–35.
- 5 Tiwari S. Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *The Saudi Journal for Dental Research* 2017; 8: 105-111
- 6 Kumar A, Bhagwati S, Tyagi P, et al . Current interpretation and rationale of the ozone usage in dentistry: a systemic review of literature. *Eur J Gen Dent*, 2014; 3: 175–180
- 7 Huth K C, Paschos E, Brand K, et al. Effect of ozone on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars -a controlled prospective clinical study. *Am J Dent* 2005; 18: 223–228
- 8 Bayson A, Lynch E. Antimicrobial effects of ozone on caries. E. Lynch (Ed.), *Ozone: the revolution in dentistry*, London Quintessence Publishing Co. 2004: 165–172
- 9 Holmes J. Clinical reversal of root caries using ozone, double blind, randomized control 18 month trial. *Gerodontology* 2003; 20: 106–114
- 10 (Polydorou O, Pelz K, Hahn P. Antibacterial effect of an ozone device and its comparison with two dentin-bonding systems. *Eur J Oral Sci*, 2006; 114: .349–353
- 11 Rodrigues, 2016, comunicação pessoal
- 12 A SR, Reddy N, Dinapadu S, Reddy M, Pasari S. Role of Ozone Therapy in Minimal Intervention Dentistry and Endodontics - A Review. *Journal of International Oral Health : JIOH*. 2013;5(3):102-108.
- 13 Silveira AM, Lopes HP, Siqueira Jr. JF, et al. Periradicular repair after two-visit endodontic treatment using two different intracanal medications

compared to single-visit endodontic treatment. *Braz Dent J* 2007; 18: 299–304g

14 Siqueira JF, Rocas IN, Cardoso CC, et al. Antibacterial effects of a new medicament – the ozonised oil compared to calcium hydroxide pastes. *Rev. Bras odont.*, 2000; 57: 252-256.

15 Nagayoshi M, Kitamura C, Fukuizumi T, et al. Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. *J Endod.* 2004;30:778–81.

16 Ramzy MI, Gomaa HE, Mostafa MI Management of aggressive periodontitis using ozonized water *Egypt Med J N R C*, 2005; 1: 229–245

17 Virtej A, MacKenzie CR, Raab WH, et al. Determination of the performance of various root canal disinfection methods after in situ carriage. *J Endod* 2007; 33: 926–929

18 Iliadis D, Brian J, Millar. Ozone and its use in periodontal treatment. *Open J. Stomatology*, 2013; 3 : 197–202

19 Karapetian VE, Lowden E, Zöller JE. The Use of Ozone in Periimplantitis-Treatment. *Das Deutsche Zahnärzteblatt* 2007;116: 214–

20 Murakami H, Mizuguchi M, Hattori M, et al. Effect of denture cleaner using ozone against methicillinresistant *Staphylococcus aureus* and *E. coli*. *Dental Materials Journal* 2002; 21: 53-60

21 Arita M, Nagayoshi M, Fukuizumi T, et al. Microbicidal efficacy of ozonated water against *Candida albicans* adhering to acrylic denture plates. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 206

22 Kazancioglu KO, Kurklu E, Ezirganli S. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43: 644

23 Das S. Application of ozone therapy in dentistry. *Indian J Dent Adv* 2011; 3: 538–542

24 Agapov VS, Shulakov VV, Fomchenkov NA. Ozone therapy of chronic mandibular osteomyelitis. *Stomatologiya (Mosk.)*, 2001; 80: 14–17

- 25 Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M. et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg* 2006 ;17: 1080–1083
- 26 - Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. 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. *Ann Oncol* 2009; 20 : 137-145.
- 27 Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (bronj) therapy. a critical review. *Minerva Stomatol* 2010; 59 :181–213.
- 28 Macedo SB, CARDOSO C. Ozone therapy for osteomyelitis: literature review and case report. *Farmaci e terapia* 2002; 5: 77-81.
- 29 Drake MT,Clarke BL, Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clinic proceedings*. 2008 ;83 : 1032–1045.
- 30 Clarke B. Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 3:131-139.
- 31 Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98:259-60.
- 32 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007; 65 : 369 - 376
- 33 Ruggiero SL, Woo SB. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am*. 2008;52:111-28.
- 34 Allen MR. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Basic and Translational Science Updates. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015; 27: 497-508
- 35 de Ruggiero SL , Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw -2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72:1938–56.
- 36 Zamora et al Zamora, Zullyt B., et al. "Ozone Prophylactic Effect and Antibiotics as a Modulator of Inflammatory Septic process in Rats."

- 37 Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015; 27: 479-87
- 38 Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, et al. Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16:1741-1747.
- 39 Brozoski MA, TRAINA AA, DEBONI MCZ, et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol*, 2012; 52: 260-270.
- 40 Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007; 19:487–98.
- 41 Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015; 27: 489-96.
- 42 - Oguz E, Ekinçi S, Eroglu M, et al. Evaluation and comparison of the effects of hyperbaric oxygen and ozonized oxygen as adjuvant treatments in an experimental osteomyelitis model. *J Surg Res*. 2011; 171:61-8.
- 43 Kim HS, Noa SU, Han YW, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 368-74.
- 44 Costanzo M, Cisterna B, Vella A, et al. Low ozone concentrations stimulate cytoskeletal organization, mitochondrial activity and nuclear transcription. *European Journal of Histochemistry* 2015; 59
- 45 Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, et al. Efficacy and safety of medical ozone (O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncology* 2011; 47: 185-190.
- 46 Koka K, Yurttas Y, Bilgic S, et al. Effect of preconditioned hyperbaric oxygen and ozone on ischemia-reperfusion induced tourniquet in skeletal bone of rats. *J Surg Res* 2010; 164: e83-9

ANEXOS

NORMAS DA REVISTA

Journal of Craniofacial Surgery
Online Submission and Review System
SCOPE

The Journal of Craniofacial Surgery is a peer reviewed, multidisciplinary journal directed to an audience of craniofacial surgeons. The journal publishes original articles in the form of clinical and basic research, scientific advances, and selected abstracts from international journals.

Patient Photographic Authorization and Release /Legal Considerations: A submitted manuscript must be an original contribution not previously published (except as an abstract or preliminary report), must not be under consideration for publication elsewhere, and if accepted, it must not be published elsewhere in similar form, in any language, without the consent of Lippincott Williams & Wilkins. Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. Although the editors and referees make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with the journal, its editors, or the publisher. All manuscripts must be submitted on-line through the journal's Web site at <http://scs.edmgr.com>. See submission instructions under "On-line manuscript submission."

The editorial office will acknowledge receipt of your manuscript and will give you a manuscript number for reference. Address all inquiries regarding manuscripts not yet accepted or published to the journal's editorial office.

Patient anonymity and informed consent: It is the author's responsibility to ensure that a patient's anonymity be carefully protected and to verify that any experimental investigation with human subjects reported in the manuscript was performed with informed consent and following all the guidelines for experimental investigation with human subjects required by the institution(s) with which all the authors are affiliated. Authors should mask patients' eyes and remove patients' names from figures unless they obtain written consent from the patients and submit written consent with the manuscript.

Conflict of Interest: Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading "Conflicts of Interest and Source of Funding:" For example:

Conflicts of Interest and Source of Funding: A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y, and is on the speaker's bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors none were declared.

Copyright

In addition, each author must complete and submit the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (www.icmje.org/update.html).

A copy of the form is made available to the submitting author within the Editorial Manager submission process. Co-authors will automatically receive an Email with instructions on completing the form upon submission.

Open access

LWW's hybrid open access option is offered to authors whose articles have been accepted for publication. With this choice, articles are made freely available online immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the point of acceptance to ensure that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

Authors of accepted peer-reviewed articles have the choice to pay a fee to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication. The article processing charge for the Journal of Craniofacial Surgery is \$2,000. The article processing charge for authors funded by the Research Councils UK (RCUK) is \$2,540. The publication fee is charged on acceptance of the article and should be paid within 30 days by credit card by the author, funding agency or institution. Payment must be received in full for the article to be published open access. Payment must be received in full for the article to be published open access. Any

additional standard publication charges, such as for color images, will also apply.

Authors retain copyright

Authors retain their copyright for all articles they opt to publish open access. Authors grant LWW a license to publish the article and identify itself as the original publisher.

Creative Commons license

Articles opting for open access will be freely available to read, download and share from the time of publication. Articles are published under the terms of the Creative Commons License Attribution-NonCommercial No Derivative 3.0 which allows readers to disseminate and reuse the article, as well as share and reuse of the scientific material. It does not permit commercial exploitation or the creation of derivative works without specific permission. To view a copy of this license visit: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0>.

Compliance with NIH, RCUK, Wellcome Trust and other research funding agency accessibility requirements

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW identifies to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and transmits the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the mechanism. LWW ensures that authors can fully comply with the public access requirements of major funding bodies worldwide. Additionally, all authors who choose the open access option will have their final published article deposited into PubMed Central.

RCUK and Wellcome funded authors can choose to publish their paper as open access with the payment of an article process charge (gold route), or opt for their accepted manuscript to be deposited (green route) into PMC with an embargo.

With both the gold and green open access options, the author will continue to sign the Copyright Transfer Agreement (CTA) as it provides the mechanism for LWW to ensure that the author is fully compliant with the requirements. After signature of the CTA, the author will then sign a License to Publish where they will then own the copyright. Those authors who wish to publish their article via the gold route will be able to publish under the terms of the Attribution 3.0 (CCBY) License. To view of a copy of this license visit: <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>. Those authors who wish to publish their article via the green route will be able to publish under the rights of the Attribution Non-commercial 3.0 (CCBY NC) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/>).

It is the responsibility of the author to inform the Editorial Office and/or LWW that they have RCUK funding. LWW will not be held responsible for retroactive deposits to PMC if the author has not completed the proper forms.

FAQ for open access

<http://links.lww.com/LWW-ES/A48>

Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, LWW will identify to the National Library of Medicine (NLM) articles that require deposit and will transmit the post-print of an article based on research funded in whole or in part by the

National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The revised Copyright Transfer Agreement provides the mechanism.

Permissions: Authors must submit written permission from the copyright owner (usually the publisher) to use direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted form elsewhere, along with complete details about the source.

Manuscript Submission

On-line manuscript submission: All manuscripts must be submitted on-line through the new Web site: <http://scs.edmgr.com>. First-time users: Please click the Register button from the menu and enter the requested information. On successful registration, you will be sent an e-mail indicating your user name and password. Print a copy of this information for future reference. Note: If you have received an e-mail from us with an assigned user ID and password, or if you are a repeat user, do not register again. Just log in. Once you have an assigned ID and password, you do not have to re-register, even if your status changes (that is, author, reviewer, or editor). Authors: Please click the log-in button from the menu at the top of the page and log into the system as an Author. Submit your manuscript according to the author instructions. You will be able to track the progress of your manuscript through the system. If you experience any problems, please contact the editorial office.

Preparation of Manuscript

Manuscripts that do not adhere to the following instructions will be returned to the corresponding author for technical revision before undergoing peer review.

Title page: Include on the title page (a) complete manuscript title; (b) authors' full names, highest academic degrees, and affiliations; (c) name and address for correspondence, including fax number, telephone number, and e-mail address; (d) address for reprints if different from that of corresponding author; and (e) sources of support that require acknowledgment.

The title page must also include disclosure of funding received for this work from any of the following organizations: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s).

Unstructured abstract and key words: Limit the abstract to 250 words. It must be factual and comprehensive. Limit the use of abbreviations and acronyms, and avoid general statements (eg, "the significance of the results is discussed"). List three to five key words or phrases.

Text: Organize the manuscript into four main headings: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. Define abbreviations at first mention in text and in each table and figure. If a brand name is cited, supply the manufacturer's name and address (city and state/country). Acknowledge all forms of support, including pharmaceutical and industry support, in an Acknowledgments paragraph.

Abbreviations: For a list of standard abbreviations, consult the Council of Biology Editors Style Guide (available from the Council of Science Editors, 9650 Rockville Pike, Bethesda, MD 20814) or other standard sources. Write out the full term for each abbreviation at its first use unless it is a standard unit of measure.

References: The authors are responsible for the accuracy of the references. Numerically cite the references in the text in the order

of appearance. Key the references (double-spaced) at the end of the manuscript in the order they appeared in the manuscript, not alphabetically. Cite unpublished data, such as papers submitted but not yet accepted for publication or personal communications, in parentheses in the text. If there are more than three authors, name only the first three authors and then use et al. Refer to the List of Journals Indexed in Index Medicus for abbreviations of journal names, or access the list at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>. Sample references are given below:

Journal article

1. Farkas LG, Tompson B, Phillips JH, et al. Comparison of anthropometric and cephalometric measurements of the adult face. *J Craniofacial Surg* 1999;10:18-25

Book chapter

2. Todd VR. Visual information analysis: frame of reference for visual perception. In: Kramer P, Hinojosa J. eds. *Frames of Reference for Pediatric Occupational Therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:205-256

Entire book

3. Kellman RM, Marentette LJ. *Atlas of Craniomaxillofacial Fixation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999

Software

4. Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1994

Online journals

5. Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. *Obstet Gynecol* [serial online]. January

1988;71:22-37. Available from: BRS Information Technologies, McLean, VA. Accessed December 15, 1990

Database

6. CANCERNET-PDQ [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1996. Updated March 29, 1996

World Wide Web

7. Gostin LO. Drug use and HIV/AIDS [JAMA HIV/AIDS web site]. June 1, 1996. Available at: <http://www.ama-assn.org/special/hiv/ethics>. Accessed June 26, 1997

Figures:

A) Creating Digital Artwork

Learn about the publication requirements for Digital Artwork:
<http://links.lww.com/ES/A42>

Create, Scan and Save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).

Upload each figure to Editorial Manager in conjunction with your manuscript text and tables.

B) Digital Artwork Guideline Checklist

Here are the basics to have in place before submitting your digital artwork:

Artwork should be saved as TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files. High resolution PDF files are also acceptable.

Crop out any white or black space surrounding the image.

Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi. If created in an MS Office program, send the native (DOC, PPT, XLS) file.

Photographs, radiographs and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.

Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.

Each figure must be saved and submitted as a separate file.

Figures should not be embedded in the manuscript text file.

Remember:

Cite figures consecutively in your manuscript.

Number figures in the figure legend in the order in which they are discussed.

Upload figures consecutively to the Editorial Manager web site and enter figure numbers consecutively in the Description field when uploading the files.

Photographs of recognizable persons should be accompanied by a signed release from the patient or legal guardian authorizing publication. Masking eyes to hide identity is not sufficient.

Figure legends: Legends must be submitted for all figures. They should be brief and specific, and they should appear on a separate manuscript page after the references. Use scale markers in the image for electron micrographs and indicate the type of stain used.

Color figures: The journal accepts for publication color figures that will enhance an article. Authors who submit color figures will receive an estimate of the cost for color reproduction. If they decide not to pay for color reproductions, they can request that the figures be converted to black and white at no charge.

Tables: Cite tables consecutively in the text and number them in that order. Key each on a separate sheet, and include the table title, appropriate column heads, and explanatory legends (including definitions of any abbreviations used). Do not embed tables within the body of the manuscript. They should be self-

explanatory and should supplement, rather than duplicate, the material in the text.

Style: Pattern manuscript style after the American Medical Association Manual of Style (9th edition). Stedman's Medical Dictionary (27th edition) and Merriam Webster's Collegiate Dictionary (10th edition) should be used as standard references. Refer to drugs and therapeutic agents by their accepted generic or chemical names, and do not abbreviate them. Use code numbers only when a generic name is not yet available. In that case, supply the chemical name and a figure giving the chemical structure of the drug. Capitalize the tradenames of drugs and place them in parentheses after the generic names. To comply with trademark law, include the name and location (city and state in USA; city and country outside USA) of the manufacturer of any drug, supply, or equipment mentioned in the manuscript. Use the metric system to express units of measure and degrees Celsius to express temperatures, and use SI units rather than conventional units.

Supplemental Digital Content: Authors may submit supplemental digital content to enhance their article's text and to be considered for online-only posting. Supplemental digital content may include the following types of content: text documents, graphs, tables, figures, graphics, illustrations, audio, and video. Cite all supplemental digital content consecutively in the text. Citations should include the type of material submitted, should be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," should include a sequential number, and should provide a brief description of the supplemental content. Provide a legend of supplemental digital content at the end of the text. List each legend in the order in which the material is cited in the text. The legends must be numbered to match the citations from the text. Include a title and a brief summary of the content. For audio and video files, also

include the author name, videographer, participants, length (minutes), and size (MB). Authors should mask patients' eyes and remove patients' names from supplemental digital content unless they obtain written consent from the patients and submit written consent with the manuscript. Copyright and Permission forms for article content including supplemental digital content must be completed at the time of submission.

Supplemental Digital Content Size & File Type Requirements: To ensure a quality experience for those viewing supplemental digital content, it is suggested that authors submit supplemental digital files no larger than 10 MB each. Documents, graphs, and tables may be presented in any format. Figures, graphics, and illustrations should be submitted with the following file extensions: .tif, .eps, .ppt, .jpg, .pdf, .gif. Audio files should be submitted with the following file extensions: .mp3, .wma. Video files should be submitted with the following file extensions: .wmv, .mov, .qt, .mpg, .mpeg, .mp4, .wav. Video files should also be formatted with a 320 X 240 pixel minimum screen size. For more information, please review LWW's requirements for submitting supplemental digital content: <http://links.lww.com/A142>.

After Acceptance

Page proofs and corrections: Corresponding authors will receive page proofs to check the copyedited and typeset article before publication. It is the author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs. Changes that have been made to make the article conform to journal style should be allowed to stand if they do not alter the authors' meaning. Authors may be charged for alterations to the proofs beyond those required to correct errors or to answer queries. Proofs must be checked carefully and returned within 24 to 48 hours of receipt, as requested in the cover letter accompanying the page proofs, otherwise, publication

may continue on the assumption that the article is approved without alterations.

Reprints: Authors will receive a reprint order form and a price list with the page proofs. Reprint requests should be faxed with the corrected proofs, if possible. Reprints are normally shipped 6 to 8 weeks after publication of the issue in which the item appears. Contact the Reprint Department, Lippincott Williams & Wilkins, 351 W. Camden Street, Baltimore, MD 21201; Fax: 410.528.4434; E-mail: reprints@lww.com with any questions.

Publisher's contact: Fax corrected page proofs, reprint order form, and any other related materials to 443-451-8134 (include your article reference number with the changes).