

Lucas Pirineus Patti

Alterações ósseas em indivíduos com câncer de cabeça e
pescoço, tratados por radioterapia

Brasília
2019

Lucas Pirineus Patti

Alterações ósseas em indivíduos com câncer de cabeça e
pescoço, tratados por radioterapia

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.

Orientadora: Profa. Dra. Aline Úrsula R Fernandes

Brasília
2019

Dedico meu trabalho de conclusão de curso a todas as pessoas envolvidas em minha carreira acadêmica, em especial aos meus pais, que durante minha vida ofereceram as melhores oportunidades para o meu crescimento profissional e individual.

AGRADECIMENTOS

À Brenda Vitória, pela amizade verdadeira durante toda a graduação. Todas as noites que ficamos sem dormir juntos em vésperas de provas para estudar valeram a pena.

Ao Lucas Neris, que foi minha dupla durante quase toda minha graduação e sempre esteve do meu lado nos momentos difíceis na clínica odontológica.

À Giulia Lettieri, pela maneira otimista de ver a vida que sempre me cativou e o exemplo de profissionalismo com os pacientes.

À professora Aline Úrsula, que desde o início do curso me proporcionou grandes vivências na área clínica pelo projeto de extensão, na área acadêmica pela monitoria e o trabalho de conclusão de curso. Uma inspiração, além de uma grande amiga.

À Thais Moreira, que sempre me ajudou nas dúvidas durante as aulas e se tornou uma grande amizade para toda a vida.

EPÍGRAFE

“A persistência é o caminho do êxito”.

Charles Chaplin

RESUMO

PATTI, Lucas Pirineus. Alterações ósseas em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço, tratados por radioterapia. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão de literatura a respeito das alterações celulares nos ossos maxilofaciais, encontradas em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço, tratados com radioterapia, e reunir informações sobre seus fatores de risco. A estratégia de busca foi aplicada à base de dados PubMed. Os artigos foram selecionados se abordassem as alterações microscópicas do tecido ósseo maxilofacial, observassem os fatores de risco envolvidos no processo e tivessem como foco os efeitos diretos e indiretos dos tratamentos radioterápicos de cabeça e pescoço. A eliminação de artigos foi realizada em duas etapas: leitura de título e resumo, e leitura integral dos artigos. Foram encontrados 847 artigos na base de dados, entre eles, 331 artigos foram selecionados para a avaliação, pelos critérios de inclusão e exclusão. Trinta e cinco trabalhos foram lidos na íntegra e 12 incluídos na revisão. A revisão dos artigos permitiu considerar que existe alteração celular promovida pela radiação ionizante, como a morte de osteócitos presentes na matriz e diminuição no número de osteoblastos e osteoclastos, que são responsáveis pela remodelação óssea. Além disso, os fatores encontrados na base de dados que podem aumentar a incidência da osteorradioneecrose foram a técnica radioterápica usada, a dose de radiação prescrita, o uso do tabaco e procedimentos cirúrgicos pós-tratamento. Após o estudo, foi possível afirmar que existe mudança na conformação celular e morfológica do tecido ósseo irradiado, como um todo, com morte de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Muitos fatores podem

aumentar a sua incidência, sendo necessário considerá-los durante o tratamento desses pacientes.

ABSTRACT

PATTI, Lucas Pirineus. Bone changes in individuals with head and neck cancer treated with radiotherapy. 2019. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

The aim of this study was to carry out a review of the literature regarding cellular alterations in maxillofacial bones, found in individuals with head and neck cancer treated with radiotherapy, and to gather information about their risk factors. The search strategy was applied to the PubMed database. The articles were selected if they dealt with the microscopic alterations of the maxillofacial bone tissue, observed the risk factors involved in the process and focused on the direct and indirect effects of radiotherapy on the head and neck. The elimination of articles was carried out in two stages: reading titles and abstract of the texts and reading the full articles. A total of 847 articles were found in the database, among them, 331 articles were selected for evaluation by inclusion and exclusion criteria. Thirty-five papers were read full articles and 12 were included in the review. The review of the articles allowed to consider that there is a cellular alteration promoted by ionizing radiation, such as the death of osteocytes present in the matrix and a decrease in the number of osteoblasts and osteoclasts, which are responsible for the bone remodeling. In addition, the factors found in the database that may increase the incidence of osteoradionecrosis were the radiotherapy technique used, the prescribed dose of radiation, the use of tobacco, and post-treatment surgical procedures. After the study, it was possible to affirm that there is a change in the cellular and morphological conformation of the irradiated bone tissue as a whole, with death of osteoblasts, osteoclasts osteocytes. Many factors can increase its incidence and it is necessary to take them into consideration during the treatment of these patients.

SUMÁRIO

Artigo Científico	17
Folha de Título.....	19
Resumo	20
Abstract	21
Introdução	22
Metodologia	24
Resultados	25
Discussão.....	31
Conclusão	35
Referências	35
Anexos	41
Normas da Revista	41

ARTIGO CIENTÍFICO

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

PATTI, Lucas Pirineus; FERNANDES, Aline Úrsula Rocha. Alterações ósseas em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço, tratados por radioterapia. Apresentado sob as normas de publicação da revista Revista Brasileira de Odontologia.

FOLHA DE TÍTULO

Alterações ósseas em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço, tratados por radioterapia

Bone changes in individuals with head and neck cancer treated with radiotherapy

Lucas Pirineus Patti¹

Aline Úrsula Rocha Fernandes²

¹ Aluno de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Professora Adjunta de Prótese Dentária da Universidade de Brasília (UnB).

Correspondência: Profa. Dra. Aline Úrsula Rocha Fernandes
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF

E-mail: alineursula@gmail.com / Telefone: (61) 3107-1802

Resumo

Alterações ósseas em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço, tratados por radioterapia.

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão de literatura a respeito das alterações celulares nos ossos maxilofaciais, encontradas em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço, tratados com radioterapia, e reunir informações sobre seus fatores de risco. A estratégia de busca foi aplicada à base de dados PubMed. Os artigos foram selecionados se abordassem as alterações microscópicas do tecido ósseo maxilofacial, observassem os fatores de risco envolvidos no processo e tivessem como foco os efeitos diretos e indiretos dos tratamentos radioterápicos de cabeça e pescoço. A eliminação de artigos foi realizada em duas etapas: leitura de título e resumo, e leitura integral dos artigos. Foram encontrados 847 artigos na base de dados, entre eles, 331 artigos foram selecionados para a avaliação, pelos critérios de inclusão e exclusão. Trinta e cinco trabalhos foram lidos na íntegra e 12 incluídos na revisão. A revisão dos artigos permitiu considerar que existe alteração celular promovida pela radiação ionizante, como a morte de osteócitos presentes na matriz e diminuição no número de osteoblastos e osteoclastos, que são responsáveis pela remodelação óssea. Além disso, os fatores encontrados na base de dados que podem aumentar a incidência da osteorradioneecrose foram a técnica radioterápica usada, a dose de radiação prescrita, o uso do tabaco e procedimentos cirúrgicos pós-tratamento. Após o estudo, foi possível afirmar que existe mudança na conformação celular e morfológica do tecido ósseo irradiado, como um todo, com morte de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Muitos fatores podem aumentar a sua incidência, sendo necessário considerá-los durante o tratamento desses pacientes.

Palavras-chave

Neoplasias de Cabeça e Pescoço, Radioterapia, Maxila, Mandíbula.

ABSTRACT

Bone changes in individuals with head and neck cancer treated with radiotherapy.

Abstract

The aim of this study was to carry out a review of the literature regarding cellular alterations in maxillofacial bones, found in individuals with head and neck cancer treated with radiotherapy, and to gather information about their risk factors. The search strategy was applied to the PubMed database. The articles were selected if they dealt with the microscopic alterations of the maxillofacial bone tissue, observed the risk factors involved in the process and focused on the direct and indirect effects of radiotherapy on the head and neck. The elimination of articles was carried out in two stages: reading titles and abstract of the texts and reading the full articles. A total of 847 articles were found in the database, among them, 331 articles were selected for evaluation by inclusion and exclusion criteria. Thirty-five papers were read full articles and 12 were included in the review. The review of the articles allowed to consider that there is a cellular alteration promoted by ionizing radiation, such as the death of osteocytes present in the matrix and a decrease in the number of osteoblasts and osteoclasts, which are responsible for the bone remodeling. In addition, the factors found in the database that may increase the incidence of osteoradionecrosis were the radiotherapy technique used, the prescribed dose of radiation, the use of tobacco, and post-treatment surgical procedures. After the study, it was possible to affirm that there is a change in the cellular and morphological conformation of the irradiated bone tissue as a whole, with death of osteoblasts, osteoclasts osteocytes. Many factors can increase its incidence and it is necessary to take them into consideration during the treatment of these patients.

Keywords

Head and Neck Neoplasms, radiotherapy, maxilla, mandible.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço é o quarto mais comum na população mundial, sendo a maioria dos diagnósticos histopatológicos de carcinoma de células escamosas^{1,2}. Pode estar localizado nas cavidades oral e nasal, faringe, laringe, esôfago, tireóide, traquéia e glândulas salivares. A maioria dos cânceres orais (85%) tem como principais fatores de risco o álcool e tabagismo^{3,4}. Contudo, outros fatores, como predisposição genética e infecções virais, como do papiloma vírus (HPV) também foram relatadas¹. A incidência do câncer de cabeça e pescoço está distribuída de maneira heterogênea na sociedade. Aproximadamente 47% de todos os casos registrados entre os anos de 1973 e 2008 ocorreram em pacientes maiores de 65 anos⁴ e é esperado que até 2030 essa porcentagem aumente para mais de 60%⁵.

O tratamento do câncer inclui radioterapia, quimioterapia e cirurgia ressectiva, podem ser realizadas isoladas ou combinadas entre si, a depender do diagnóstico e da região acometida, de forma que cada modalidade de tratamento possui sua indicação, benefícios e efeitos adversos.⁶

Em regiões que não são passíveis de cirurgia ou de grande risco, utiliza-se a radioterapia como tratamento coadjuvante para erradicação do tumor⁷. A radiação ionizante pode causar alterações celulares ou morte celular imediata, tanto de células tumorais quanto de células normais, por conseguinte, é importante conhecer suas diferenças estruturais e cinéticas para diminuir os efeitos colaterais⁸. Ao longo do tempo, a taxa de sobrevivência de pacientes com câncer de cabeça e pescoço aumentou consideravelmente, sendo um dos motivos o aprimoramento do conhecimento das características e efeitos a longo prazo da radioterapia⁹. Nos protocolos atuais, esses pacientes oncológicos recebem uma dose total entre 50-70 Gy de radiação, dividida entre 5-7 semanas, com dose aproximada de 2Gy diários¹⁰.

A despeito do aprimoramento nos protocolos de radiação, ainda são muitos os efeitos colaterais, sendo os mais comuns: xerostomia, perda do paladar, dermatites, mucosites, cárie de radiação e osteorradionecrose¹¹. Afinal, a radiação nos tecidos moles pode causar morte celular imediata, injúrias reversíveis, afetar a divisão celular e alterações no material genético, como no caso de neoplasias¹¹. Ao nível ósseo, suas propriedades dependem da situação que suas células se encontram, como, por exemplo, a interação entre os osteoblastos e osteoclastos. A radiação pode ter efeito na diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos, causar diminuição da sua proliferação com uma dose de 30Gy e sua morte celular com um total de 50Gy^{12,13}. Outros estudos demonstraram redução no número de osteócitos pela menor atividade de osteoclastos nas regiões irradiadas, formando lacunas em algumas regiões e preenchidas por tecido fibroso¹⁴, além de hipóxia e hipovascularização tecidual^{15,16}.

Das repercussões da radioterapia no tecido ósseo, a osteorradionecrose merece destaque. Sendo esta definida como uma condição em que o osso passa pelo processo de radiação e se torna desvitalizado, com exposição na pele ou mucosa e duração superior a 3 meses¹⁷⁻¹⁹. Com isso, é de suma importância o cirurgião-dentista compreender tais alterações e estar habilitado para formulação de um plano de tratamento individualizado para pacientes oncológicos.

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão de literatura a respeito das alterações ósseas maxilofaciais, encontradas em indivíduos com câncer de cabeça e pescoço, tratados com radioterapia, e reunir informações sobre seus fatores de risco, considerando que as alterações celulares acarretam em implicações clínicas.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Para a formulação da pergunta clínica, foi realizada a estrutura de pesquisa PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Objetivos): Quais alterações ósseas e seus fatores de risco podem ocorrer em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, tratados com radioterapia?

Foram usadas como palavras-chave os seguintes termos, em associações: ("Maxilla/radiation effects"[Mesh]) OR ("Jaw/radiation effects"[Mesh]).

Artigos foram selecionados se abordassem as alterações microscópicas ou macroscópicas do tecido ósseo maxilofacial e tivessem como foco os efeitos diretos e indiretos dos tratamentos radioterápicos de cabeça e pescoço.

Estudos foram excluídos se: (1) os artigos se caracterizassem como cartas, opiniões pessoais, capítulos de livros, relatos e séries de casos, revisões, notas técnicas, e resumos de conferências; (2) os experimentos fossem *in vitro* ou *in vivo* realizados em animais; (3) os estudos tivessem caráter preliminar; (4) as intervenções não se restringissem ao complexo maxilofacial; (5) os artigos estivessem limitados a alterações de tecidos moles; e se (6) o tema principal fosse distinto de alterações ósseas pós-tratamento radioterápico, (7) textos que não fossem escritos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, (8) quando o texto na íntegra não estivesse disponível.

Fontes de informação e estratégia de busca

A estratégia de busca foi aplicada à base de dados PubMed, utilizando as associações de palavras-chave citadas. A pesquisa foi realizada sem limites quanto à data de publicação, até o dia 19/11/2018. As listas de referências dos artigos selecionados foram manualmente analisadas, na busca por estudos relevantes não identificados na investigação eletrônica.

Seleção de estudos

O processo de seleção foi conduzido em duas fases. A primeira etapa consistiu na leitura do título e do resumo de todos os artigos, para selecionar pesquisas em potencial, de acordo com os critérios de elegibilidade. Na segunda fase, foram analisados os textos na íntegra. Artigos com foco distinto das alterações ósseas maxilofaciais pós-tratamento radioterápico ou que não atendessem a qualquer dos critérios de elegibilidade foram excluídos nesse estágio.

Resumo do desfecho

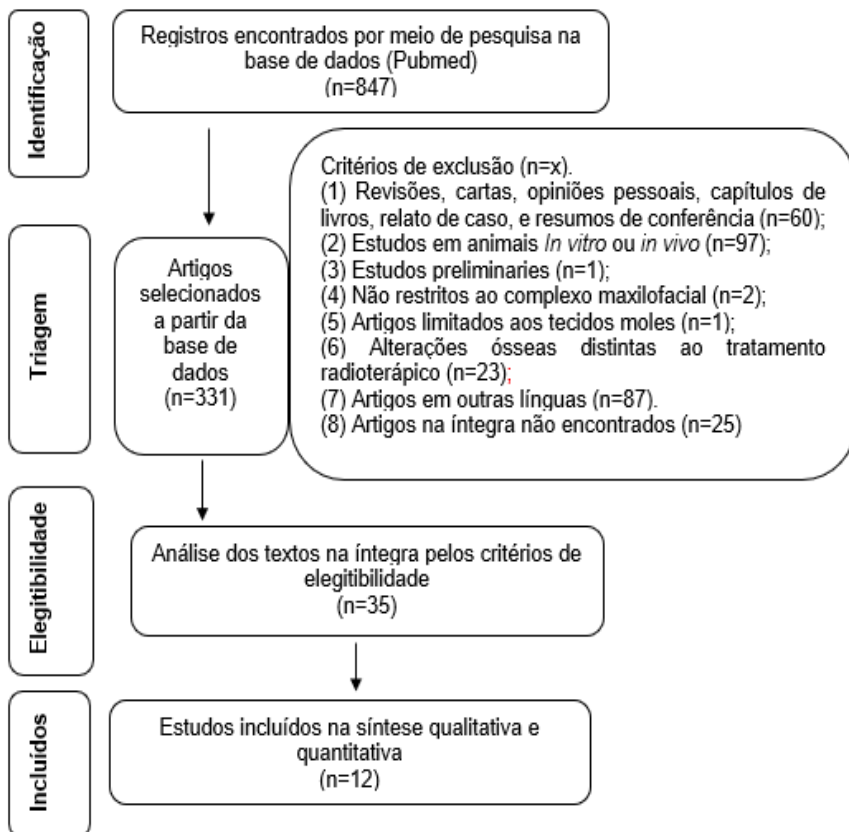
Como desfecho desta revisão de literatura, foram determinados os fatores de risco catalogados nos artigos selecionados após a seleção dos estudos e o esclarecimento das alterações ósseas maxilofaciais em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.

RESULTADOS

Foram encontrados um total de 847 artigos na base de dados. Após a leitura dos títulos e resumos, 331 artigos foram selecionados para a avaliação pelos critérios de inclusão e exclusão. Desses, os artigos excluídos foram divididos em 8 grupos, apresentados no Esquema 1: (1) 60 artigos, por se enquadrarem em revisões, opiniões pessoais, capítulos de livros, relato de casos, série de casos, notas técnicas e resumos de conferência; (2) 97, que eram estudos *in vitro* ou *in vivo* realizados em animais; (3) 1 artigo de estudo preliminar; (4) 2 artigos que não se restringiam ao complexo maxilofacial; (5) 1 deles era limitado apenas a alterações ocorridas em tecidos moles; (6) 23 estudos que não tinham as alterações ósseas devido ao tratamento radioterápico como tema primário; (7) 87 artigos escritos em línguas diferentes daquelas estabelecidas nos critérios de

inclusão; (8) 25 artigos não obtidos na íntegra, totalizando 296 artigos excluídos na primeira etapa.

Para a leitura do conteúdo do texto na íntegra, foram encontrados 35 trabalhos. Desses, foram excluídos 23 artigos, por possuírem foco de estudo diferentes desta revisão, ou não atenderam aos critérios de elegibilidade. Ao final da segunda etapa de eliminação, foram incluídos 12 artigos no presente estudo. Devido à heterogeneidade dos trabalhos publicados, não foi possível fazer uma metanálise dos resultados obtidos.



Esquema 1 - Fluxograma que representa o processo de seleção e inclusão dos artigos

A Tabela 1 descreve os 12 artigos incluídos na revisão. Os 4 primeiros artigos tinham como base comparar as alterações microscópicas causadas pela radioterapia no tecido ósseo, entre elas, as mudanças no suprimento sanguíneo e vascular, alterações celulares e estruturais.

Os demais trabalhos evidenciaram os principais fatores de risco ligados à possível alteração no tecido ósseo causado pela radioterapia.

Tabela 1 - Artigos incluídos na revisão de literatura

Autores e ano de publicação	Objetivos	Metodologia	Resultados/Conclusões
Bras et al. ²⁰ 1990.	Comparar histologicamente a diferença entre a mandíbula irradiada com e sem osteonecrose e sem exposição.	Avaliação de amostras da mandíbula de 23 pacientes expostos à radiação ionizante, com e sem osteorradionecrose e o grupo controle.	O tecido irradiado, mas sem osteorradionecrose, apresentou sinais de fibrose no periosteio, mucosa adjacente e na artéria alveolar, além de sinais de diminuição celular. Mandíbulas com osteorradionecrose resultaram em regiões com necrose no córtex, perda de osteócitos e presença de granulócitos. Aparente fibrose na medula óssea, periosteio e artéria alveolar.
Støre et al. ¹⁶ 1999.	Investigar as alterações morfológicas causadas pela osteorradionecrose na mandíbula.	Avaliação microscópica de amostras de osso em 15 pacientes que desenvolveram a osteorradionecrose.	O osso radionecrótico possui atividade metabólica e não é considerado inerte. Não houve alteração no número de vasos sanguíneos. Hipóxia tecidual causada pelo dano nas células endoteliais. Transporte de osteoclastos não é afetado.
Lakshmi et al. ²¹ 2003.	Entender as mudanças biomecânicas causadas pela osteorradionecrose.	Comparar 17 amostras da mandíbula de pacientes submetidos ou não à radioterapia, pela Espectroscopia Raman.	A osteorradionecrose ocorre quando o osso perde sua capacidade de remodelação pelos osteoblastos e osteoclastos. Visível perda de osteócitos no tecido irradiado.
Carmagnola et al. ²² 2013.	Caracterizar histologicamente amostras mandibulares de pacientes com osteorradionecrose ou osteonecrose causada por bisfosfonatos.	Amostras de mandíbula de 14 pacientes com osteonecrose por bisfosfonato e 2 com osteorradionecrose.	Perfil ósseo irregular, com regiões de reabsorção ricas em granulócitos, além de raramente os osteoblastos e osteoclastos serem identificados em ambos os casos.

Kluth et al. ²³ 1988.	Identificar fatores que contribuíram para a osteorradionecrose	Estudo retrospectivo envolvendo 135 pacientes que receberam radioterapia.	Fumar foi considerado um fator de risco. Quatorze pacientes desenvolveram osteorradionecrose, entre eles, 13 eram fumantes.
Studer et al. ²⁵ 2015.	Observar se a cirurgia pré IMRT (radioterapia de intensidade modulada) pode ser um risco para osteorradionecrose.	Estudo retrospectivo que avaliou 65 pacientes submetidos à cirurgia pré IMRT, com exposição superior a 60Gy.	A incidência de osteorradionecrose em ressecções do periósteo, ressecções marginais e ressecções segmentais do tecido ósseo foram de 35%, 40%, e 7% respectivamente.
Wanifuchi et al. ²⁴ 2016.	Analisar a relação entre extrações dentárias e osteorradionecrose	Estudo retrospectivo realizado com 11 pacientes que realizaram cirurgias pré e pós tratamento radioterápico.	Pré, trans e pós tratamento obtiveram 50% (n=4), 0% (n=1) e 100% (n=6) de incidência de osteorradionecrose.
Caparrotti et al. ¹⁸ 2017.	Avaliar a incidência da osteorradionecrose em pacientes tratados com IMRT.	Estudo retrospectivo realizado com 1196 pacientes, entre eles, 880 com o hábito de fumar.	O cigarro foi considerado fator de risco. Pacientes fumantes, ex-fumantes e não fumantes tiveram como incidência de osteorradionecrose 8,75%, 6,22% e 3,61%, respectivamente.

Nguyen et al. ²⁶ 2012.	Comparar a efetividade das técnicas de Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT) e IMRT.	Estudo retrospectivo, realizado com 83 pacientes que receberam alguma das duas técnicas radioterápicas para comparar o risco de osteorradição.	A dose média sofrida pela mandíbula foi similar (IMRT 43,6 Gy e IGRT 43,8 Gy). Não houve diferença estatística entre os métodos.
Tsai et al. ²⁷ 2013.	Analisar a associação entre dose de radiação e técnica de radioterapia na incidência de osteorradição.	Estudo retrospectivo com 402 pacientes tratados com radioterapia convencional ou IMRT.	A osteorradição ocorreu em 6% (n=334) e 13% (n=68) dos pacientes tratados com IMRT e radioterapia convencional, respectivamente. A exposição da mandíbula à radiação inferior a 50 Gy reduz o risco de osteorradição.
Maeschalck et al. ²⁸ 2016.	Comparar a incidência da osteorradição entre a IMRT e a radioterapia convencional.	Estudo retrospectivo envolvendo 234 pacientes que foram tratados pela radioterapia convencional ou pela IMRT.	Não houve diferença estatística entre as técnicas: 11% (n=145) e 10,2% (n=89) para a radioterapia convencional e IMRT, respectivamente.
Zhang W et al. ²⁹ 2017.	Comparar as técnicas de IMRT e Próton Terapia de Intensidade Modulada (IMPT) quanto à dose de radiação e risco de osteorradição.	Estudo retrospectivo em que, dos 584 pacientes tratados, 534 foram pela IMRT e outros 50 pela IMPT.	Houve diferença na incidência entre as técnicas. Um total de 7,7% desenvolveram osteorradição pela IMRT, enquanto 2% pela IMPT. Pela IMRT, a dose média mandibular foi de 41,2 Gy, a IMPT obteve 25,6 Gy.

DISCUSSÃO

Características Microscópicas

Com relação aos resultados histológicos encontrados, pode-se perceber mudanças entre os perfis dos tecidos ósseos saudáveis e os que foram submetidos à radioterapia²⁰⁻²². Quando ocorre a osteorradionecrose, é possível verificar a morte dos osteócitos e o surgimento de um infiltrado de granulócitos, representando um processo inflamatório na região do córtex mandibular^{20,22}. Outra questão importante encontrada foi o momento que a osteorradionecrose se instala. O tecido irradiado, sem osteorradionecrose, apresentou sinais de fibrose no periósteo, mucosa adjacente e na artéria alveolar, além de sinais de diminuição celular²⁰. Como agravamento do quadro patológico, mandíbulas com osteorradionecrose resultaram em regiões com presença de fibrose na medula óssea²⁰. Quando o dano causado pela radiação não consegue mais ser reparado e as células-tronco presentes no tecido ósseo medular morrem, a osteorradionecrose tem início²¹. Esse fato pode ser explicado pela diminuição da diferenciação dessas células em novos osteoblastos e osteoclastos, o que poderia afetar a reabsorção e remodelação óssea²¹.

Sabe-se que a radioterapia pode causar alterações na morfologia do tecido ósseo, marcado pela diminuição do suprimento sanguíneo e hipóxia tecidual^{15,17}. Contudo, um estudo relatou que o número de vasos sanguíneos não é alterado após a radioterapia³⁸. Segundo Støre e Gösta¹⁶, foi observado o número de vasos presentes no tecido ósseo sadio e após altas doses de radiação (68,3 Gy médio), utilizando amostras de mandíbulas de pacientes com osteorradionecrose. Como não houve diferença no número de vasos presentes no osso radionecrótico, a hipovascularização e a hipóxia do tecido seria explicada com base no dano sofrido pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos presentes no osso.

É possível observar que os trabalhos de caráter histológico encontrados são antigos e seus números de amostras limitados. Provavelmente, estudos histológicos em tecidos humanos são difíceis de serem conduzidos, pela necessidade cirúrgica para obtenção de amostra tecidual, o que poderia promover mais injúrias do que gerar benefícios.

Fatores de Risco para ocorrência de alterações ósseas

Alguns fatores de risco também podem contribuir para efeitos deletérios durante o tratamento. Pacientes que fazem o uso de álcool e tabaco durante o tratamento radioterápico possuem maiores riscos de desenvolver osteorradionecrose^{18,23}. Isso se fundamentaria pelo fumo estar associado à higiene oral precária e por ele diminuir a vascularização local, resultando em menor oxigenação dos tecidos, piorando seu processo de cicatrização¹⁸. Por isso, quando o paciente for diagnosticado com algum tipo de câncer, deve ser reforçada a importância de cessar esse hábito pelos profissionais responsáveis^{3,18,23}.

Devemos, também, considerar as extrações dentárias e intervenções cirúrgicas como fatores de risco para osteorradionecrose, sendo que as extrações dentárias, após o tratamento radioterápico, têm piores prognósticos, quando comparado a exodontias feitas antes desse processo.^{17,24,25}

Wanifuchi *et al.*²⁵ compararam pacientes diagnosticados com osteorradionecrose, submetidos a extrações dentárias anteriores ou posteriores à radioterapia, com dose de radiação acima de 50 Gy. Dos 4 pacientes submetidos a extrações anteriores à radioterapia, 2 (50%) desenvolveram a doença e, dos 6 posteriores, todos (100%) apresentaram osteorradionecrose clinicamente visível.

Outrossim, Studer *et al.*²⁴ observaram diferentes procedimentos cirúrgicos nos tecidos ósseos mandibulares pré-IMRT e constataram diferentes índices de osteorradionecrose. Intervenções, como ressecções do periósteo e ressecções

marginais no tecido ósseo, resultaram em maiores incidências, quando comparadas a ressecções segmentais da mandíbula. Como o tecido ósseo possui grande dependência do periósteo para o suporte sanguíneo, intervenções que retiram esse tecido e mantém parte do osso presente aumentam as chances de ocorrer a osteorradionecrose, considerado mais um fator de risco.

Comparação entre técnicas Radioterápicas e relação entre dose de radiação e risco

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é uma técnica de radioterapia, desenvolvida na década de 90, que utiliza altas doses de radiação localizadas na área alvo e, ao mesmo tempo, tem o potencial de diminuir a exposição à radiação que os tecidos vizinhos irão sofrer durante o tratamento, os poupando de possíveis danos^{24,28}. Essa seria sua principal diferença quando comparado à Radioterapia Conformal 3D, método mais antigo e tradicional para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço^{24,27,28}.

Tsai *et al.*²⁷ efetuaram um estudo sobre a incidência de osteorradionecrose mandibular em pacientes tratados tanto pela Radioterapia Conformal 3D quanto pela IMRT. Como a IMRT permite delimitar melhor as regiões irradiadas, pode diminuir a porcentagem de volume mandibular exposto a radiações superiores a 50 Gy, considerado pelos autores um dos principais riscos de osteorradionecrose influenciado pela radioterapia.

O estudo de Maesschalck *et al.*²⁸ também comparou essas duas formas de radioterapia em relação à incidência da osteorradionecrose nos pacientes. Eles concluíram que extrações dentárias, após a radioterapia, frações com altas doses de radiação são os principais fatores que contribuem para a osteorradionecrose e que a IMRT não reduziu estatisticamente a taxa de incidência (11%) quando comparada à técnica convencional de radioterapia (10,2%), diferente de outros trabalhos já publicados^{3,18,30,31-34}. Os autores justificaram que essa

incidência encontrada foi alta em comparação a outros estudos, pois a média de radiação (69,9 Gy) foi elevada. Outra justificativa para o caso foi que muitas das vezes os artigos descartam o estágio 1 como incidência da osteorradionecrose, que consiste em ulcerações com exposição da cortical necrótica do osso.

Para o tratamento do câncer, muitas vezes era necessária uma estratégia para observar a localização precisa dos órgãos internos em relação ao tumor, antes e durante o tratamento, visto que poderiam sofrer pequenas mudanças de posição diariamente^{26,32}. Diante desse fato, surgiu a Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT)³⁵⁻³⁷. Nguyen *et al.*²⁶ realizaram um estudo sobre a capacidade da IMRT e a IGRT reduzirem o risco de osteorradionecrose. Como os resultados dosimétricos de radiação na mandíbula foram semelhantes, não houve diferença estatística entre os métodos. Além disso, pela possibilidade da IMRT e a IGRT reduzirem a exposição de tecidos saudáveis, os autores afirmaram que ambos os tratamentos diminuem o risco de osteorradionecrose.

No último estudo²⁹, que relaciona distintas técnicas de radioterapia, comparou-se a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) e a Próton Terapia de Intensidade Modulada (IMPT) com o risco de desenvolvimento da osteorradionecrose. A IMPT é uma tecnologia que utiliza feixe de prótons com alta dose de radiação e precisão, na qual, teoricamente, consegue-se diminuir a dose irradiada para tecidos vizinhos ao tumor, diminuindo os efeitos colaterais nos tecidos sadios^{23,29,38-40}. O artigo de Zhang W *et al.*²⁹ comparou essas duas técnicas para esclarecer se a IMPT poderia promover menores taxas de efeitos nocivos no tecido ósseo mandibular, sendo confirmado pelos resultados do trabalho. Os autores concluíram que esse fato pode ser justificado pela diferença entre a dose média que a mandíbula recebeu em cada procedimento. Enquanto que, pela IMRT, a dose média mandibular foi de 41,2 Gy, a IMPT obteve 25,6 Gy.

Com base nesses resultados, percebe-se que a dose de radiação recebida pelo osso seria o principal fator de risco para as alterações celulares e a osteorradionecrose. É possível observar que as técnicas radioterápicas diminuem os efeitos colaterais, quando a radiação é mais precisa e a dose média mandibular é menor. Como a maioria dos estudos em pacientes incluídos foram de natureza retrospectiva, são necessários novos estudos, preferencialmente coortes ou caso-controles para confirmar esses fatos.

CONCLUSÃO

Após a análise dos trabalhos encontrados na literatura, pode-se afirmar que existe mudança na conformação celular e morfológica do tecido ósseo irradiado, como um todo, com morte de osteoblastos e osteoclastos responsáveis pela remodelação e de osteócitos. A osteorradionecrose desenvolve-se a partir das alterações ósseas celulares e é considerada a patologia mais grave encontrada nos pacientes após a radioterapia de cabeça e pescoço. Muitos fatores podem aumentar a sua incidência, sendo necessário considerá-los durante o tratamento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Callaway C. Rethinking the head and neck cancer population: the human papillomavirus association. *Clin J Oncol Nurs.* 2011;15(2):165-70.
2. Mehanna H, Jones TM, Gregoire V, Ang KK. Oropharyngeal carcinoma related to human papillomavirus. *BMJ* 2010;340:c1439.

3. Wahl MJ. Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:661–9.
4. Beumer J, Harrison R, Sanders B, et al: Osteoradionecrosis: Predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg* 6:819, 1984.
5. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg.* 1990;160(4):410-4.
6. Ove R, Nabell LM. Induction chemotherapy for head and neck cancer: is there still a role? *Future Oncol.* 2016;12(13):1595-608.
7. Borrás JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol.* 2015;116(1):45-50.
8. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1–12.
9. Jham, BC; Freire, ARS. Complicações bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2006; 72(5): 704.
10. Dalinka MK, Haygood TM. Radiation changes. In: Resnick D (ed) *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia, Saunders. 2002; 5th edn, pp 3393–422.
11. Cao X, Wu X, Frassica D, et al. Irradiation induces bone injury by damaging bone marrow microenvironment for stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:1609–14.

12. Williams HJ, Davies AM. The effect of X-rays on bone: a pictorial review. *Eur Radiol* 2006;16:619–33.
13. Xie XT, Qiu WL, Yuan WH, Wang ZH. Experimental study of radiation effect on the mandibular microvasculature of the guinea pig. *Chin J Dent Res* 1998;1:46–51.
14. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients: a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32:289—95
15. Marx R. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41:351—7.
16. Store G, Granstrom G. Osteoradionecrosis of the mandible: a microradiographic study of cortical bone. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1999;33(3):307-14.
17. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:79-92.
18. Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. 2017;123(19):3691-700.
19. Oh HK, Chambers MS, Garden AS, Wong PF, Martin JW. Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(2):139-44.

20. Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol.* 1990;11(4):244-50.
21. Lakshmi RJ, Alexander M, Kurien J, Mahato KK, Kartha VB. Osteoradionecrosis (ORN) of the mandible: a laser Raman spectroscopic study. *Appl Spectrosc.* 2003;57(9):1100-16.
22. Carmagnola D, Canciani E, Sozzi D, Biglioli F, Moneghini L, Dellavia C. Histological findings on jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates (BONJ) or with radiotherapy (ORN) in humans. *Acta Odontol Scand.* 2013;71(6):1410-7.
23. Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN, Frich JC, Jr. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent.* 1988;59(2):194-201.
24. Studer G, Bredell M, Studer S, Huber G, Glanzmann C. Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(1):32-9.
25. Wanifuchi S, Akashi M, Ejima Y, Shinomiya H, Minamikawa T, Furudo S, et al. Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic tooth extraction. *Oral Maxillofac Surg.* 2016;20(4):337-42.
26. Nguyen NP, Vock J, Chi A, Ewell L, Vos P, Mills M, et al. Effectiveness of intensity-modulated and image-guided radiotherapy to spare the mandible from excessive radiation. *Oral Oncol.* 2012;48(7):653-7.
27. Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the

mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):415-20.

28. Maesschalck T, Dulguerov N, Caparrotti F, Scolozzi P, Picardi C, Mach N, et al. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck.* 2016;38(11):1695-702.
29. Zhang W, Zhang X, Yang P, Blanchard P, Garden AS, Gunn B, et al. Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol.* 2017;123(3):401-5.
30. Clayman L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:275–81.
31. MD Anderson ASM, BP Hobbs, KA Hutcheson, MS Murri, et al. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: Results from a case-matched comparison. *Radiother Oncol.* 2017;124(2):232-9.
32. Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol* 2006;182:283–8.
33. Anderson MD. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: Results from a case-matched comparison. *Radiother Oncol.* 2017;124(2):232-9.

34. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:396–402.
35. Cancer Research UK [Internet]. Image guided radiotherapy (IGRT) [citado em 2018 Dez 23]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/radiotherapy/external/types/image-guided-radiotherapy-igrt>.
37. Tejpal G, Jaiprakash A, Susovan B, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A. IMRT and IGRT in head and neck cancer: Have we delivered what we promised? *Indian Surg Oncol*. 2010;1(2):166-85.
38. Lagrange JL, de Crevoisier R. [Image guided radiation therapy (IGRT)]. *Bull Cancer*. 2010;97(7):857-65.
39. NAPT [Internet]. The Nacional Association for Proton Therapy. [Citado em 2018 Dez 22] Disponível em: <https://www.proton-therapy.org/science/> .
40. Kandula S, Zhu X, Garden AS, Gillin M, Rosenthal DI, Ang KK, et al. Spot-scanning beam proton therapy vs intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck malignancies: a treatment planning comparison. *Med Dosim*. 2013;38(4):390-4.

NORMAS DA REVISTA

Revista Brasileira de Odontologia

SUBMISSÃO DE ARTIGOS

Para postagem, o artigo está condicionado aos termos de submissão, que devem ser preenchidos no formulário online da plataforma. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista.

Apresentamos um Tutorial para melhor orientação do autor na inclusão do artigo na plataforma.

A Declaração de Direito Autoral também é exigida no cadastramento do artigo. Posteriormente, o Termo de Transferência de Direitos Autorais e as Declarações de Responsabilidade, devem ser encaminhados.

Todas as pesquisas que envolverem estudos com seres humanos e animais deverão estar de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, devendo ter o consentimento por escrito do paciente e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). A cópia do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deve ser enviada. A ausência deste documento implicará na devolução do trabalho.

A contribuição de cada autor deverá ser enviada na folha de rosto, de acordo com os critérios de autoria e co-autoria adotados pelo International Committee of Medical Journal Editors. Também

deverá ser enviado um mini currículo de cada autor (Exemplo na seção folha de rosto).

Em casos de ensaios clínicos, o número de registro e o nome do registro da pesquisa serão publicados com o artigo.

É importante que o autor possua o Currículo Lattes cadastrado, apresentamos o passo a passo para o cadastramento na Plataforma Lattes.

Os artigos em Inglês, de autores não nativos, devem apresentar certificado de revisão e os pesquisadores deverão assumir os custos.

APRESENTAÇÃO

O artigo deverá estar redigido em inglês e encaminhado em formato DOC ou DOCX, com fonte Arial tamanho 12, com espaço duplo e margem de 3 cm de cada lado, numeradas com algarismos arábicos no ângulo superior direito. Em caso de envio de artigos, onde os autores, cuja a língua nativa não seja o inglês, estes devem ter seus manuscritos revisados, sendo obrigatório o envio do certificado de revisão por empresa profissional de revisão da língua inglesa.

Os artigos originais de pesquisa e de revisão de literatura devem estar divididos em: folha de rosto, resumo com palavras-chave, abstract com keywords, introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão, agradecimentos (se houver), referências, mini currículo e a contribuição de cada autor no artigo, tabelas (se houver), legenda das figuras (se houver).

1.1 Folha de rosto

A folha de rosto deverá conter especialidade ou área de pesquisa, título, nome completo dos autores com afiliação institucional/profissional (incluindo departamento, faculdade, universidade ou outra instituição, cidade, estado e país) e declaração de conflito de interesse. Deverá constar o nome completo e email do autor correspondente.

A indicação da afiliação dos autores deve ser em numerais arábicos, por exemplo:

Bruna Lavinias Sayed Picciani¹, Geraldo Oliveira Silva Junior ²

1 Department of Specific Formation, School of Dentistry, Fluminense Federal University (UFF), Nova Friburgo, RJ, Brazil.

2 Department of Diagnosis and Therapeutics, School of Dentistry, Rio de Janeiro State University (UERJ), RJ, Brazil.

Para facilitar o processo de revisão, a folha de rosto deve ser enviada como um arquivo separado do artigo. No texto, a primeira folha deve conter apenas a especialidade do artigo, o título do estudo.

O título do artigo não pode conter nomes comerciais.

Agradecimentos, mini currículo e contribuição dos autores (exemplo abaixo) devem ser inseridos somente na folha de rosto, não devendo constar no corpo do trabalho.

Exemplo de Mini Currículo e Contribuição dos Autores:

Bruna Lavinias Sayed Picciani - DDS and PhD

Contribuição: effective scientific and intellectual participation for the study; data acquisition, data interpretation; preparation and draft of the manuscript; critical review and final approval.

Geraldo Oliveira Silva - DDS and PhD

Contribuição: technical procedures; preparation and draft of the manuscript; critical review and final approval.

É obrigatório que todos os autores coloquem seus respectivos e-mails e ORCID, na plataforma da revista e na folha de rosto, pois se não o fizerem não serão devidamente cadastrados, o que inviabilizará a submissão.

Caso você não tenha ORCID, você pode realizar o cadastro e adquirir o número através do link.

1.2 Resumo

Não deve exceder 300 palavras, sendo apresentado de forma clara, concisa e estruturada; em um parágrafo único, contendo: objetivo, material e métodos, resultados e conclusão. Abaixo do resumo deve conter de três a cinco palavras-chave com apenas a primeira letra em maiúsculo, separadas por ponto e vírgula, cadastradas no Medical Subject Headings (MeSH). A consulta deve ser feita no seguinte endereço eletrônico: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

As abreviações devem aparecer entre parênteses, ao lado da sua descrição por extenso, na primeira vez em que são mencionadas.

1.3 Texto

Introdução

Deve apresentar uma breve exposição do assunto, contendo o objetivo do estudo ao final desta seção.

Material e Métodos

A metodologia deve ser apresentada de forma detalhada, possibilitando a reprodução por outros pesquisadores e embasando os resultados. Devem ser inseridos os testes estatísticos, que foram utilizados, e a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Resultados

Apresentar os resultados em sequenciamento, utilizando tabelas e figuras para destacar os dados e facilitar o entendimento do leitor; entretanto, não devem ocorrer repetições de conteúdo. Os resultados estatísticos devem estar presentes nesta seção.

Discussão

Este capítulo deve sintetizar os achados sem repetir exaustivamente os resultados, buscando a comparação com outros estudos. Além disso, deve conter as limitações da pesquisa, as observações do pesquisador e as perspectivas futuras.

Conclusão

A conclusão deve ser separada da discussão, de forma corrida, sem divisão em tópicos, respondendo o objetivo proposto.

Agradecimentos

Esta seção é opcional, entretanto, deve ser mencionado sempre que houver apoio financeiro de agências de fomento. Caso haja agradecimentos, enviar este tópico na folha de rosto.

Referências

As referências devem ser apresentadas no estilo Vancouver, sendo numeradas consecutivamente, na mesma ordem que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos e sobrescrito. Quando a citação for referente ao parágrafo todo, deve vir depois do ponto final. Quando for referente a um determinado autor, deve vir após o sobrenome. E em casos de citações específicas, como, por exemplo: frases ou palavras, deve vir após este trecho. A lista de referências deve ser digitada no final do manuscrito, em sequência numérica. Os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pelo List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext_noprov.html

No caso de citações, em artigos com dois autores deve-se citar os dois nomes sempre que o artigo for referido. Para artigos com três ou mais autores, citar apenas o primeiro autor, seguido de et al. A expressão latina et al. deve ser empregada em itálico.

A citação de anais de congressos e livros, deve ser evitada, a menos que seja absolutamente necessário. Caso o artigo esteja na língua portuguesa, citar de preferência o título em inglês.

Abaixo, seguem alguns exemplos de como organizar as referências bibliográficas:

1. Artigo de um autor até seis autores

Quando o documento possui de um até seis autores, citar todos os autores.

Oliveira GMR, Pereira HSC, Silva-Junior GO, Picciani BLS, Dias EP, Cantisano MH. Use of occlusive corticosteroid for the treatment of desquamative gingivitis: an effective option. *Rev Bras Odontol.* 2013;70(1):89-92.

2. Artigo com mais de seis autores

Quando o documento possui mais de seis autores, citar todos os seis primeiros seguidos de et al.

Picciani BLS, Humelino MG, Santos BM, Costa GO, Santos VCB, Silva-Júnior GO, et al. Nitrous oxide/oxygen inhalation sedation: an effective option for odontophobic patients. *Rev Bras Odontol.* 2014;71(1):72-5.

3. Organizações como autores

The Cardiac Society of Australian and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust.* 1996;164:282-4.

4. Artigo de volume suplemento

Bachelez H. What's New in Dermatological Therapy? *Ann Dermatol Venereol.* 2015;142, Suppl 12:S49-54.

5. Artigo não publicado (In press)

Cooper S. Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* In press 2016.

6. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany(NY): Delmar Publisher; 1996.

7. Capítulo de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editores. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. P. 465-78.

8. Dissertação ou Tese

Picciani BLS. Investigação oral em pacientes portadores de psoríase e/ou língua geográfica: estudo clínico, citopatológico, histopatológico e imuno-genético [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Programa de Pós graduação em Patologia, 2014.

9. Base de dados na internet

EARSS: the European Antimicrobial Resistance Surveillance System [Internet]. Bilthoven (Netherlands): RIVM. 2001 - 2005 [citado em 2007 Feb 1]. Disponível em: <http://www.rivm.nl/earss/>.

Tabelas

Deverão ser numeradas de acordo com a sequência de aparecimento no texto em algarismos arábicos, apresentando a possibilidade de ser compreendida independente do texto. O título deve ser inserido na parte superior e a legenda na parte inferior. Devem ser enviadas no final do texto.

Figuras e Gráficos

Deverão ser enviados em um arquivo a parte JPEG ou TIFF com 300 dpi de resolução e numerados em algarismos arábicos (Exemplo: Figure 1, Figure 2). Figuras com mais de uma imagem devem ser identificadas com letras maiúsculas. Gráficos são considerados como figuras.

Para melhor entendimento do leitor, sugerimos demarcar a área de interesse da figura. As legendas devem estar em uma página separada, após as referências, ou quando houver, após as tabelas.

Não serão aceitas figuras de baixa resolução ou nitidez, sendo recomendado, no máximo, quatro figuras.

Comunicações breves

Devem ser limitados a 15.000 caracteres incluindo espaços (considerando-se, introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão, agradecimentos, referências, mini currículo e contribuição dos autores). Nesta seção, podem ser incluídos os relatos de casos, que só serão aceitos se forem relevantes, raros e apresentarem contribuição para o enriquecimento da literatura científica.

Cartas ao editor

Cartas devem apresentar evidências que apoiem a opinião relatada em artigo científico ou editorial da revista. Apresenta limite de 1000 palavras, com a permissão de duas figuras ou tabelas.

Declaração de Direito Autoral

O manuscrito submetido para publicação deve ser acompanhado do Termo de Transferência de Direitos Autorais e Declarações de Responsabilidade, disponível abaixo e de preenchimento obrigatório.

Serviços Editoriais de Tradução ou Revisão

Os artigos em Inglês devem apresentar certificado de revisão e os pesquisadores deverão assumir os custos da revisão.

Os artigos em português, devem ser traduzidos pelas empresas certificadas pela RBO para este serviço. A submissão de um artigo à RBO depende da aceitação prévia desta condição

Empresas:

TiKiNet – carlos@tikinet.com.br – (011) 2361-1808/ 2361-1809

Somar Redação – renatapramos@gmail.com – (016) 99773-8131

Owl Helper - debora.lpereira@gmail.com - (021) 99488-3446

PROCESSAMENTO DO ARTIGO APÓS APROVAÇÃO

Uma vez aprovado para publicação, o manuscrito será diagramado e enviado para os autores corrigirem e/ou aprovarem o proof, no prazo estabelecido. O não cumprimento do prazo pode levar à rejeição do artigo. Os artigos são publicados em fluxo contínuo e terão um prazo de até 6 meses para publicação.

A submissão de um artigo à RBO depende da aceitação prévia desta condição.